

DIFFERENTIALDIAGNOSE
NEUROGENER MUSKELATROPHIEN

Ergebnisse muskelbiptischer Untersuchungen
unter Einschluß
der Histochemie und Morphometrie

Karl Martin Schmidt-Achert

1980

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

DIFFERENTIALDIAGNOSE NEUROGENER MUSKELATROPHIEN

Ergebnisse muskelbiptischer Untersuchungen
unter Einschluß
der Histochemie und Morphometrie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Martin Schmidt-Achert
aus
Köln

Jahr
1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. D. Pongratz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1980



INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Literaturübersicht und Problemstellung

1. Grundlagen der motorischen Einheit
2. Tierexperimentelle Befunde bei Denervierung und Tenotomie
3. Muskelbiopsische Befunde bei neurogenen Muskelatrophien
4. Problemstellung .

III. Material und Methodik

IV. Eigene Untersuchungen zur metrischen Methodik

1. Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse
2. Abhängigkeit der Ergebnisse von der gemessenen Faserzahl

V. Eigene Ergebnisse

1. Normaler menschlicher Skelettmuskel
2. Inaktivitätsbedingte Muskelatrophien
3. Neurogene Muskelatrophien
 - 3.1. Peripher bedingte Muskelatrophien
bei Polyneuropathie, neuraler Muskelatrophie und Friedreich'scher Ataxie
 - 3.1.1. Peripher bedingte Muskelatrophien
mit gemischter Atrophie
 - 3.1.1.1. Motorisch betonte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus
 - 3.1.1.2. Polyneuropathie bei obliterierenden und entzündlichen Gefäßprozessen
 - 3.1.1.3. Polyneuropathie bei Paraproteinämie
 - 3.1.2. Peripher bedingte Muskelatrophien
mit vermehrten Kalibervariationen
 - 3.1.2.1. Polyneuropathien mit normaler mittlerer Faserfläche
 - 3.1.2.1.1. Polyneuropathie bei exogener Vergiftung
 - 3.1.2.1.2. Polyneuropathie bei Friedreich'scher Ataxie
 - 3.1.2.2. Polyneuropathien mit dominierender Hypertrophie
 - 3.1.2.2.1. Sensibel betonte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus
 - 3.1.2.2.2. Sensibel betonte Polyneuropathie bei chronischem Alkoholabusus

II

- 3.1.3. Peripher bedingte Muskelatrophien mit Typ II-Atrophie
- 3.1.3.1. Motorisch betonte Polyneuropathie bei chronischem Alkoholabusus
- 3.1.3.2. Polyneuropathie bei akuter intermittierender Porphyrrie
- 3.1.4. Peripher bedingte Muskelatrophien mit Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie
- 3.1.4.1. Polyradiculoneuritiden
- 3.1.4.1.1. Sensibel betonte Verlaufsform
- 3.1.4.1.2. Motorisch betonte Verlaufsform
- 3.1.4.2. Polyneuropathie bei primärer Amyloidose
- 3.1.4.3. Hereditäre neurale Muskelatrophie
- 3.2. Nukleär bedingte Muskelatrophien
- 3.2.1. Progressive spinale Muskelatrophie und myotrophe Lateralsklerose mit gemischter Hypertrophie
- 3.2.2. Nukleär bedingte Muskelatrophien mit Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie
- 3.2.2.1. Progressive spinale Muskelatrophie und myotrophe Lateralsklerose
- 3.2.2.2. Proximal bedingte Muskelatrophie bei "lokalen Spinalsyndromen"
- 4. Korrelation der Ergebnisse mit der Krankheitsdauer

VI. Diskussion

- 1. Diskussion der Ergebnisse und pathogenetische Aspekte
 - 1.1. Normaler menschlicher Skelettmuskel
 - 1.2. Inaktivitätsbedingte Muskelatrophien
 - 1.3. Neurogene Muskelatrophien
 - 1.3.1. Peripher bedingte Muskelatrophien bei Polyneuropathie, neuraler Muskelatrophie und Friedreich'scher Ataxie
 - 1.3.1.1. Die Polyneuropathien mit gemischter Atrophie bei Diabetes mellitus, Gefäßprozessen und Paraproteinämie

III

- 1.3.1.2. Die Polyneuropathien mit vermehrten Kaliber-
variationen bei exogener Vergiftung, Friedreich'scher
Ataxie, Diabetes mellitus und chronischem Alkoholabusus
- 1.3.1.3. Die Polyneuropathien mit Typ II-Atrophie bei
chronischem Alkoholabusus und akuter inter-
mittierender Porphyrie
- 1.3.1.4. Die Polyneuropathien mit Typ II-Atrophie und
Typ I-Hypertrophie bei Polyradiculoneuritis,
primärer Amyloidose und hereditärer neuraler
Muskelatrophie
- 1.3.2. Proximal bedingte neurogene Muskelatrophien bei
progressiver spinaler Muskelatrophie, myotropher
Lateralsklerose, bzw. lokalen Spinalsyndromen
2. Theoretische Aspekte
 - 2.1. Zum unterschiedlichen Verhalten der beiden
Fasertypen nach Denervierung
 - 2.1.1. Grundlegende biochemische und physiologische
Befunde zur normalen Skelettmuskelfasern
 - 2.1.2. Grundlegende Befunde zur denervierten Skelett-
muskelfaser
 - 2.2. Zu den histochemischen Phänomenen der "target
fibers" und des "type grouping"
3. Die Bedeutung der Histochemie und Morphometrie
in der Differentialdiagnose neurogener Muskel-
atrophien
 - 3.1. Differentialdiagnose peripherer Polyneuropathien
 - 3.1.1. Neuropathologische Grundlagen
 - 3.1.2. Myopathologische Befunde
 - 3.1.3. Klinische Charakteristika
 - 3.2. Differentialdiagnose nukleärer Muskelatrophien

VII. Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Die Beobachtung, daß die Unterschiede in der Tönung der quergestreiften Muskulatur der Säugetiere und des Menschen nicht allein auf eine unterschiedliche Durchblutung zurückzuführen sind (KÜHNE, 1865), führte schon im vorigen Jahrhundert zur Unterscheidung zweier Fasertypen. Diese werden entsprechend ihres Myoglobingehaltes als rote und weiße, entsprechend ihrer Funktionseigenschaften als tonische und phasische Muskelfasern bezeichnet (KÖLLIKER, 1857; RANVIER, 1873/1880; GRÜTZNER, 1884; BELL, 1911; BULLARD, 1912/1913). Da die meisten Muskeln der Säugetiere und des Menschen sowohl weiße als auch rote Muskelfasern enthalten (NEEDHAM, 1926), konnte die rote oder weiße Tönung eines gemischten Muskels nur durch ein Überwiegen der jeweiligen Muskelfasern zustande kommen.

Mögliche Zusammenhänge zwischen funktionellem Verhalten, strukturellem Aufbau und chemischer Beschaffenheit der Muskeln wurden diskutiert, doch bestanden lange Zeit nur geringe Hinweise zur Differenzierung der beiden Fasertypen im histologischen Schnitt mit konventionellen Färbemethoden (DENNY-BROWN, 1929; KRÜGER, 1929; KRÜGER und GÜNTHER, 1956/1956): Tonische oder langsame Muskeln zeigen eine Anordnung der kontraktile Substanzen innerhalb der Muskelfasern im Sinne einer "Felderstruktur", während phasische oder schnelle Muskeln eine "Fibrillenstruktur" haben. Etwas weiter hilft die histochemische Darstellung paraplasmatischer Substanzen, z.B. mit der PAS-Reaktion oder der Oilred-o-Färbung: Die weißen Muskelfasern enthalten mehr Glykogen, während der Fettgehalt in den roten Muskelfasern höher ist (NACHMIAS und PADYKULA, 1958). Wenn sich auch die beiden Fasertypen anhand dieser Kriterien in etwa unterscheiden lassen, so läßt sich doch ein Großteil der Fasern nicht sicher einordnen.

Eine klare Faserdifferenzierung gelingt erst durch den Einsatz enzymhistochemischer Methoden:

1955 entwickelten PADYKULA und HERMAN eine Methode zur Darstellung der myofibrillären Adenosintriphosphatase (=ATPase), bei der man klar zwischen zwei Fasertypen unterscheiden kann, die als Typ I (= helle Faser) und als Typ II (= dunkle Faser) bezeichnet wurden. 1960 machten DUBOWITZ und PEARSE erstmals darauf aufmerksam, daß sich die beiden Fasertypen im Gehalt mitochondrialer und plasmatischer Enzyme reziprok verhalten. Die sog. rote Typ I-Faser zeichnet sich durch einen hohen Gehalt oxydativer Enzyme aus, während die weiße Typ II-Faser stets einen höheren Gehalt an myofibrillärer Adenosintriphosphatase oder Glukose-Phosphorylase aufweist. Neben diesen beiden Fasertypen fällt noch eine dritte Fasergruppe auf, die in den enzymhistochemischen Reaktionen eine Mittelstellung einnimmt und als Intermediärfaser bezeichnet wird. 1970 konnten BROOKE und KAISER durch eine Modifikation der myofibrillären ATPase-Reaktion belegen, daß die sog. Intermediärfasern verschiedenen Untergruppen der Typ II-Fasern zuzuordnen sind.

Unter Heranziehung mehrerer enzymhistochemischer Reaktionen ist es heute möglich, bis zu acht Untergruppen von Fasertypen zu unterscheiden (ROMANUL, 1964; HEENE, 1972), was jedoch in Anbetracht eines erheblichen Arbeitsaufwandes in die praktische Diagnostik bisher kaum Eingang gefunden hat. Zur Differenzierung der beiden Hauptfasertypen erwies sich die ursprüngliche, von PADYKULA und HERMAN entwickelte Standard-ATPase-Reaktion als die geeignetste Methode, da sie bei pathologischen Prozessen bis in fortgeschrittene Stadien hinein die Differenzierung der Fasertypen ermöglicht (FENICHEL und ENGEL, 1963; ENGEL et al., 1966; KARPATI und ENGEL 1968).

Inzwischen sind zahlreiche morphologische, physiologische und biochemische Daten der Muskelfasertypen bekannt, so daß den enzym-

histochemisch unterscheidbaren Fasertypen auch entsprechende metabolische und funktionelle Charakteristika zugeordnet werden können (STEIN und PADYKULA, 1962; ROMANUL, 1964; EDSTRÖM und KUGELBERG, 1968; BASS et al., 1969; SCHMALBRUCH, 1970; PETER et al., 1972; PETER, 1973; BURKE und TSAIRIS 1974).

Kurz zusammengefaßt unterscheidet man zwischen einer langsam arbeitenden Muskelfaser mit oxydativem Stoffwechsel (Typ I-Faser), einer schnell arbeitenden Muskelfaser mit gemischt oxydativ-glykolytischem Stoffwechsel (Typ IIa-Faser) und einer schnell arbeitenden rein glykolytischen Faser (Typ IIb-Faser). Die von BROOKE und KAISER (1970) als Typ IIc-Faser definierte Untergruppe der Typ II-Faser kommt im menschlichen Muskel nicht vor. (Eine kurze Übersicht der Eigenschaften der Muskelfasertypen gibt Tabelle 1.)

Tab. 1 Eigenschaften der Muskelfasertypen I und II

	Typ I	Typ II
Glykogen	+	+++
Neutralfett	+++	+
Enzyme		
Myofibrilläre ATPase	+	+++
Glucose-Phosphorylase	+	+++
Nicotinamid-adenindinucleotid-Dehydrogenase (NADH-Dehydrogenase)	+++	+
Succinat-Dehydrogenase	+++	+
alpha-Glycerophosphatdehydrogenase	+	+++
Energiequelle	Krebszyklus (oxydativ)	anaerobe Glykolyse
Kontraktile Eigenschaften	langsam tonisch	schnell phasisch

II. Literaturübersicht und Problemstellung

1. Grundlagen der motorischen Einheit

Schon lange ist bekannt, daß zwischen der Größe der motorischen Vorderhornzelle und dem Durchmesser der zugehörigen Nervenfasern eine positive Korrelation besteht (HÄGGQVIST, 1936). Die großen Motoneurone entsenden dicke Axone, sog. A-alpha-Fasern und innervieren extrafusale Muskelfasern; die kleinen entsenden dünne Neuriten, A-gamma-Fasern, und innervieren intrafusale Muskelfasern. Damit enthält die vordere Wurzel zwei Hauptklassen von Nervenfasern, wobei die ursprünglichen Charakteristika der Fasergröße auch bei vielfacher Aufzweigung in der Peripherie erhalten bleiben (KISS und v. MIHALIK, 1928; ECCLES und SHERRINGTON, 1930; HÄGGQVIST, 1938; McPHERAN et al., 1965, WUERKER et al., 1965). Die Motoneurone der extrafusalen Muskulatur scheinen keine einheitliche Gruppe zu sein: Wahrscheinlich stehen die größten motorischen Vorderhornzellen und A-alpha-Motoneurone mit den funktionellen und histochemischen Eigenschaften der Typ II-Muskelfasern in Zusammenhang, die kleineren Vorderhornzellen und A-alpha-Motoneurone mit denen der Typ I-Faser (BURKE, 1976).

Aufgrund tierexperimenteller und physiologischer Untersuchungen kann als gesichert angesehen werden, daß ein Motoneuron nur Muskelfasern eines histochemischen Typs innerviert (ECCLES et al., 1958; McPHERAN et al., 1965; WUERKER et al., 1965; ROMANUL und VAN DER MEULEN, 1967; DUBOWITZ, 1968; KUGELBERG und EDSTRÖM, 1968; ENGEL, 1970; BURKE et al., 1971). Daß die Innervation unerlässlich für die Differenzierung und Aufrechterhaltung der biochemischen Eigenschaften der Fasertypen ist, wurde anhand von Zellkulturen bewiesen (ASKANAS et al., 1971): In Kulturen aus physiologisch verschiedenen Skelettmuskelzellen

ist keine Differenzierung der Fasertypen mit der myofibrillären ATPase, der Phosphorylase, bzw. der Succinatdehydrogenase möglich.

Neben den enzymatischen Aktivitäten hängen weitere Eigenschaften der Skelettmuskelfaser von der Versorgung durch das motorische Neuron ab: Sie betreffen z.B. die Membranstabilität (GUTH, 1968) und die Verhinderung jeder weiteren Innervation der Faser (MILEDI, 1963); die Acetylcholinsensitivität der Fasermembran (HARRIS et al., 1971), die Cholinesteraseaktivität des Muskels (GOODWIN und SIZER, 1965) und die Kontraktionsgeschwindigkeit (BULLER et al., 1960).

Bei der Differenzierung der beiden Fasertypen im normalen menschlichen Skelettmuskel mit der ATPase-Reaktion zeigt sich ein Schachbrettmuster von Typ I- und Typ II-Fasern, das durch die Überlappung der verschiedenen motorischen Einheiten bedingt ist. Aufgrund der sicheren funktionellen und anatomischen Verbindung (zur Lit. und Diskuss. s. BURKE und EDGERTON, 1975) zwischen der Muskelfaser und dem zugehörigen Motoneuron ist es ein logisches Gesetz, daß bei neurogenen Muskelatrophien der Untergang größerer oder kleinerer Vorderhornzellen im Rückenmark, bzw. die Zerstörung dickerer oder dünnerer peripherer Nervenfasern, in der Muskulatur fasertypenspezifische Schädigungsmuster zeigen muß. Zusätzlich stehen die motorischen Einheiten unter segmentalen oder suprasegmentalen Einflüssen, die auf die motorische Vorderhornzelle konvergieren (SCHWARTZMANN und DIMANESCU, 1974). Das motorische Neuron ist jedoch immer die gemeinsame Endstrecke, die Muskelfaser das Zielorgan.

2. Tierexperimentelle Befunde bei Denervierung und Tenotomie

Bei der experimentellen Denervierung wird in der Literatur die Atrophie der Typ II-Fasern (Maus: BAJUSZ, 1964; Ratte: FENG und LU, 1965; Katze: ENGEL et al., 1966; Meerschweinchen: KARPATI und ENGEL, 1968) besonders hervorgehoben. Weniger Aufmerksamkeit wird dagegen der Hypertrophie der roten Typ I-Fasern entgegengebracht, die im denervierten Muskel zumindest einige Wochen lang nachweisbar ist (SOLA und MARTIN, 1953; NACHMIAS und PADYKULA, 1958; FENG und LU, 1965; GUTMANN et al., 1966; SCHIAFFINO und HANZLIKOVÁ, 1970; TURNER und MANCHESTER, 1972, 72; STEWART et al., 1972; SOLA et al., 1973).

Im denervierten Tiermuskel bestehen demnach verschiedene "Reaktionsweisen" der roten und weißen Muskelfasern: Beim Huhn hypertrophieren die Muskelfasern des "langsamen" M. anterior latissimus dorsi nach der Denervierung, während die des "schnellen" posterioren M. latissimus dorsi eine Atrophie zeigen (JIRMANOVÁ und ZELENÁ, 1970). Beim Frosch findet man 14 Tage nach der Denervierung des M. gastrocnemius eine selektive Atrophie der schnellen Muskelfasern und eine Hypertrophie langsamer Muskelfasern (SARNAT et al., 1977).

Die gleichzeitige Denervierung und Tenotomie verhindert beim Huhn und Frosch die Hypertrophie der langsamen Muskelfasern.

Die Tenotomie allein verursacht ebenfalls eine Atrophie der roten Fasern; bei der Ratte und Katze treten sechs Wochen nach Durchtrennung der Achilles-Sehne im M. gastrocnemius zusätzlich "nemaline rods" und "central cores" auf (ENGEL et al., 1966; SHAFIQ et al., 1969). Im roten M. soleus des Kaninchens beginnen degenerative Veränderungen drei Wochen

nach der Tenotomie, im weißen *M. peroneus longus* werden sie dagegen nicht gesehen (MCMINN und VROBOVA, 1962). Die Strukturanomalien sind jedoch von der intakten Innervation der roten Muskelfasern nach der Tenotomie abhängig.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Hypertrophie langsamer Muskelfasern mit der Stärke und Dauer der Muskelspannung in Zusammenhang steht (STEWART et al., 1972). Die rote Skelettmuskelfaser scheint von der nervalen Kontrolle relativ unabhängig zu sein (BAJUSZ, 1964).

3. Muskelbiopsische Befunde bei neurogenen Muskelatrophien

Auf die Schwierigkeit, tierexperimentelle Ergebnisse auf die Verhältnisse bei neurogenen Muskelatrophien des Menschen zu übertragen, hat insbesondere ENGEL (1966) hingewiesen. Bei neuromuskulären Erkrankungen des Menschen kommt es nach bisher vorliegenden Untersuchungen meist nicht zu selektiven Reaktionen der Typ I- oder Typ II-Fasern (ENGEL, 1965; ENGEL und BROOKE, 1966; DUBOWITZ, 1968; BROOKE und ENGEL, 1969; HEENE, 1970; BUNDSCHU et al., 1971; PONGRATZ, 1976; TOSI und JERUSALEM, 1976). Nur bei der chronischen proximalen Muskelschwäche von Alkoholikern ist eine selektive Atrophie der Typ II-Fasern beschrieben (ROSSOUW et al., 1976). Die Typ II-Faser weist jedoch meist eine größere Vulnerabilität als die Typ I-Faser auf (PONGRATZ, 1976), und soll auf trophische Störungen empfindlicher reagieren als die Typ I-Faser (GASTALDI et al., 1973). Bei pathologischen Verhältnissen ist vor allem die myometrisch nachweisbare Verformung im Histogramm der Faserflächen ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal.

Einschlägige Untersuchungen anderer Autoren werden nach Besprechung der eigenen Ergebnisse diesen gegenübergestellt und diskutiert.

4. Problemstellung

Das Hauptaugenmerk bei der Anwendung enzymhistochemischer Techniken richtet sich auf zweierlei Veränderungen: Es gilt erstens histochemisch faßbaren Strukturanomalien von Muskelfasern, welche eine ätiologische Spezifität oder zumindest eine differentialdiagnostische Wertigkeit aufweisen; daneben sind zweitens weiterführende Informationen aus der genauen Analyse des Gewebsmusters bei einzelnen Erkrankungen zu erwarten. Dabei wiederum stellt sich die Frage, ob eine besondere Reaktionsform des einen oder anderen histochemisch differenzierbaren Fasertyps myometrisch nachgewiesen werden kann.

Folgende Daten sind hier von besonderem Interesse:

Die Größe der Muskelfasern, insbesondere die Faserverteilungskurve beider histochemisch differenzierbaren Fasertypen

Die Form der Muskelfasern

Das Zahlenverhältnis zwischen Typ I- und Typ II-Fasern

Der prozentuale Anteil des interstitiellen Gewebes

Wesentliches Ziel dieser Arbeit ist es, hieraus weitere Erkenntnisse über qualitative und quantitative Veränderungen der beiden Fasertypen bei neurogenen Muskelatrophien vorzulegen. Die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse erfolgt unter der Fragestellung:

1. Besteht eine Korrelation der morphologischen und myometrischen Befunde zum klinischen Erscheinungsbild, zur Ätiologie und Pathogenese neurogener Muskelatrophien?
2. Lassen die Befunde auf die Art und Lokalisation der Schädigung im peripheren Motoneuron rückschließen?
3. Welchen Einfluß hat die Dauer der Erkrankung auf die muskelpathologischen Befunde?

III. Material und Methodik*

Ausgewertet wurden 154 Muskelbiopsien, welche unter folgenden Gesichtspunkten aus dem 1275 Biopsien umfassenden Material der Jahre 1970 bis 1977 ausgewählt wurden:

- a) Die Diagnose mußte klinisch, elektromyographisch und muskelbiopsisch gesichert sein.
Polyneuropathien (= PN) wurden nur berücksichtigt, wenn sie hinsichtlich ihrer Ätiologie geklärt oder zumindest auf eine führende Ursache zurückzuführen waren.
- b) Die histochemische Differenzierung der Fasertypen mußte gewährleistet sein, d.h. alle zu weit fortgeschrittenen Stadien wurden ausgeklammert.
- c) Im histochemischen Präparat mußten größere zusammenhängende Parenchymverbände exakt orthograde Querschnitte aufweisen.
- d) Da keine Normalbefunde für Biopsien von Kindern vorlagen, wurden nur Biopsien von Erwachsenen ausgewertet.

Um vergleichbare Daten der klinischen Befund und Untersuchungsergebnisse zu erhalten, wurden eigens für diese Arbeit standardisierte Fragebögen ausgearbeitet.

Klinisch, histologisch und myometrisch ließen sich drei Hauptgruppen unterscheiden:

1. 39 Normalfälle und
2. 7 inaktivitätsbedingte Muskelatrophien dienten als Vergleich zur Beurteilung von
3. 108 Fällen von neurogener Muskelatrophie, die primär zwei Krankheitsgruppen zugeordnet werden konnten:
 - 3.1. Unter 76 Fällen mit der Diagnose einer peripheren PN finden sich auch die Krankheitsbilder der hereditären neuralen Muskelatrophie und Friedreich'schen Ataxie
 - 3.2. 32 Biopsien stammen von Patienten mit einer nukleär bedingten Läsion des peripheren Motoneurons.

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

Histochemische Methodik

Die Muskelbiopsien wurden in Lokalanästhesie aus großen Extremitätenmuskeln entnommen, wobei streng darauf geachtet wurde, daß kein Lokalanästhetikum in den Muskel gelangte und keine mechanische Schädigung des Muskelstückchens verursacht wurde. Von den zur histologischen Untersuchung verwendeten ca. 0,5-1 cm großen Faserbündeln wurde das erste in gepuffertem Formalin, das zweite in dem Fixativ nach HEIDENHAIN-SUSA fixiert und nachfolgend nach der Methode von HIRSCH und BOELLARD, modifiziert von ERBSLÖH und DIETEL, in Methacrylat eingebettet. Am Rotationsmikrotom wurden exakt orthograde 5 µm dicke Querschnitte angefertigt und folgende histologische Färbungen durchgeführt:

1. Hämatoxin-Eosin-Färbung
2. van Gieson-Elastica-Färbung
3. modifizierte Trichromfärbung nach ENGEL und CUNNINGHAM
4. Versilberung nach GÖMÖRI
5. PAS-Reaktion nach HOTCHKISS

Eine dritte Gewebeprobe wurde nativ mit senkrechtem Faserverlauf auf ein Korkplättchen aufgeblockt, sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und anschließend in der Tiefkühltruhe luftdicht versiegelt bei minus 80 Grad Celsius gelagert. Am Kryostat nach PEARSE wurden 10 µm dicke Schnitte angefertigt und folgende enzym-histologische Reaktionen durchgeführt:

1. Myofibrilläre Adenosintriphosphataseaktion (sog. Standard-ATPase) bei pH 9,4 nach der Methode von PADYKULA und HERMAN mit einer Inkubationszeit von 40 Minuten bei 37 Grad Celsius.
2. Succinatdehydrogenasereaktion (SDH) nach NACHLAS et al. mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37 Grad Celsius.
3. NADH-Reduktase-Reaktion nach NACHLAS und Mitarbeiter mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37 Grad Celsius.

Zur Kontrolle des histochemischen Bildes dienten eine vanGieson-Färbung und HE-Färbung am Gefrierschnitt. Seit dem Jahre 1974 wurde zusätzlich nach einem Vorschlag von BROOKE bei allen Präparaten mit unzureichender Faserdifferenzierung eine Vorinkubation bei pH 10,5 vorgenommen.

Myometrische Methodik

Die bisherigen Verfahren im Anwendungsgebiet der Myometrie stießen auf folgende methodisch bedingte Schwierigkeiten:

1. Die Durchmesserbestimmung der Einzelfaser mit dem Okularmikrometer nimmt in ihrer Validität um so stärker ab, je weiter sich die normalerweise schon polygonale Muskelfaser in pathologischen Fällen von der Kreisform entfernt.
2. Die Planimetrie ermöglicht unter der Voraussetzung exakt orthograde Querschnitte genauere Messungen, ist jedoch in ihrer Anwendbarkeit durch den erheblichen Zeitaufwand begrenzt.
3. Das Verfahren der automatischen Bildanalyse auf der Basis der Fernsehtechnik läßt sich nicht anwenden, wenn die Reaktionsintensität der Einzelfasern uneinheitlich ist (PONGRATZ et al., 1971).

Das in der vorliegenden Arbeit angewandte halbautomatische manuelle Bildanalyse-System verbindet die Notwendigkeit einer vom Untersucher kontrollierten, vereinfachten manuellen Bilderfassung mit dem Vorteil der schnellen und umfassenden Datenverarbeitung und -speicherung.

Für die quantitative Auswertung wurde nur die ATPase-Reaktion herangezogen. Von den mikroskopischen Präparaten wurden bei 100-facher Vergrößerung mindestens drei Gesichtsfelder fotografiert. Die Negative wurden mit einem Projektor auf die Zeichenplatte des halbautomatischen Analyse-Systems ASM der Firma Leitz senkrecht nach unten projiziert, so daß ein Millimeter des in jedem Film mitfotografierten Objektmikrometers auf 221 mm vergrößert wurde. Die in der Negativprojektion dunklen Typ I-Fasern und hellen Typ II-Fasern wurden getrennt vermessen, indem mit dem Meßstift die Konturen der Fasern nachgezogen wurden. Für beide Fasertypen wurden verschiedene Farben benutzt, so daß das nach dem Negativ gezeichnete Blatt zur Kontrolle der Interpretation des histochemischen Bildes dienen konnte (Abb. 1).

Das Ziel der Messung war es, in jedem Präparat von beiden Fasertypen mindestens 100 Fasern zu erfassen, was in aller Regel, abgesehen von einigen Fällen mit ausgeprägtem Überwiegen eines Fasertyps oder starker Faserhypertrophie, gelang. Es wurden grundsätzlich nur Fasern in zusammenhängenden Parenchymverbänden vermessen, Randfasern wurden nicht berücksichtigt. Bei Vorherrschen eines Fasertyps wurde versucht, von dem anderen in etwa 100 Fasern auszuwerten, wobei von dem stärker vertretenen Fasertyp entsprechend mehr Meßwerte ermittelt wurden.

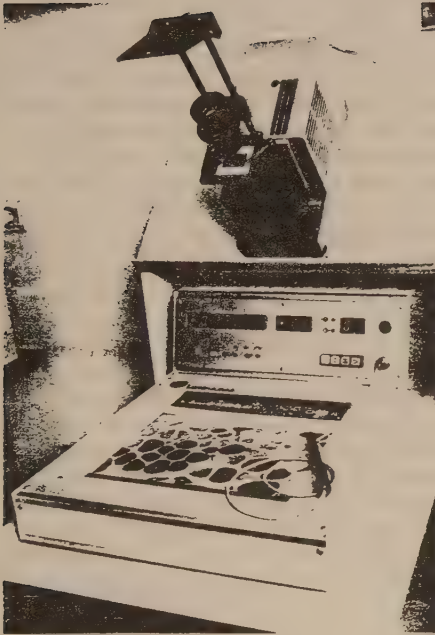


Abb. 1

Am Meßplatz wird das Bildnegativ formatfüllend auf die ASM-Zeichenplatte projiziert.

Die über die Meßspule aufgenommenen Daten der Einzelfasern wurden für jeden Fall in einem Mikroprozessor gespeichert und verrechnet. Der Abruf erfolgte über einen Schnelldrucker mit Lochstreifenausgabe. Auf dem Ausdruck waren für jeden Fasertyp getrennt die Anzahl der Fasern; der Mittelwert (= MW) und die Standardabweichung (= SA) für Umfang, Fläche, Formfaktor (= FF) ($= \frac{4\pi \times \text{Fläche}}{\text{Umfang}^2}$),

Projektion unter verschiedenen Winkeln, sowie maximale Projektion aufgeführt. Das Programm war so gewählt, daß für die Fläche neben dem Mittelwert die Häufigkeitsverteilung der Fasern ermittelt werden konnte. Die Größenklassen wurden auf $250 \mu\text{m}^2$ festgelegt. Die Besetzung der Klassen wurde mit von 100% fallender Häufigkeit angegeben. Aus dem Ausdruck war zu ersehen, wieviel Prozent der Fasern größer als 250, 500, 750 etc. μm^2 sind. Maximal konnten 80 Größenklassen besetzt werden, alle Fasern mit einer Querschnittsfläche über $20.000 \mu\text{m}^2$ fielen damit in die letzte Klasse.

Die anschließende elektronische Datenverarbeitung erfolgte mit einer Siemens 404/3-Anlage.* Die mit den Lochstreifen eingegebenen Daten wurden zuerst für jeden Fall einzeln umgesetzt. Über einen Schnelldrucker mit parallel geschaltetem Lochstreifen wurde die absolute Prozentzahl der Fasern innerhalb der Größenklassen ausgedruckt. Über einen Plotter wurden die Faserflächen in Form des konventionellen Histogramms graphisch aufgetragen. In einem zweiten Arbeitsgang wurden alle Daten einer Gruppe über die Lochstreifen eingegeben und entsprechend verrechnet. Die wiederum ausgedruckten und auf Lochstreifen gestanzten Daten der Fallgruppe wurden nach ERBSLÖH und Mitarbeiter, SUCHENWIRTH und Mitarbeiter, sowie PONGRATZ sowohl im sog. Wahrscheinlichkeitsnetz als auch in Form des Histogramms dargestellt. In Übereinstimmung mit PONGRATZ wird dieses Histogramm im folgenden als "Megahistogramm" bezeichnet. Nur die Fälle wurden zum Megahistogramm aufaddiert, die sich in den metrischen Ergebnissen und Einzelhistogrammen nicht wesentlich unterschieden.

Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient von Fläche, Umfang, Formfaktor und maximaler Projektion der Fasern der Einzelfälle wurden in jeder Fallgruppe gemittelt. Die Streuung der metrischen Ergebnisse innerhalb dieser Fallgruppen wurde durch die Standardabweichung zum Ausdruck gebracht. Mittelwert und Standardabweichung der Fläche wurden im Quadratmikrometer angegeben, Mittelwert und Standardabweichung des Umfangs und der maximalen Projektion (= maximale Ausdehnung der Faser) in Mikrometer. Der Formfaktor wurde für jede Einzelfaser nach
$$4 \frac{x \text{ Fläche}}{\text{Umfang}^2} \times 1000$$
 errechnet, der Variationskoeffizient aus
$$\frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Mittelwert}} \times 100.$$

Beide Größen sind dimensionslos.

Daneben wurde für jede Fallgruppe das mittlere Zahlenverhältnis der Typ I zur Typ II-Faser ($\frac{n \text{ I}}{n \text{ II}} \times 100$) und der prozentuale Anteil des

Interstitiums angegeben. Auf die Größe der Unterschiede innerhalb der Gruppe weist die Standardabweichung hin. Um die Größe des Interstitiums zu berechnen, wurde für jeden Fall die Gesamtfläche der metrierten Parenchymverbände ermittelt. Die Gesamtfaserfläche wurde aus Mittelwert $\times$ Zahl der Typ I und Typ II-Fasern errechnet.

Die Differenz zwischen der Faszikelfläche und Gesamtfaserfläche wurde der Fläche des Interstitiums gleichgesetzt, und als prozentualer Anteil des Interstitiums an der insgesamt vermessenen Muskelquerschnitts-

* Die elektronische Datenverarbeitung wurde in den Laboratorien für klinische Chemie und Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. med. P.C. Scriba) der Universität München durchgeführt.

fläche ausgedrückt.

Diese Ergebnisse sind vor der Darstellung (Tab. 9-16) der einzelnen Gruppen im Ergebnisteil tabellarisch aufgeführt. Diesen Tabellen sind Mittelwert und Standardabweichung der metrischen Ergebnisse für das Normalkollektiv zugrundegelegt. Für die Mittelwerte von Fläche, Umfang und maximaler Projektion bedeutet ein ●, daß der Mittelwert der pathologischen Gruppe an der oberen Grenze der einfachen Standardabweichung liegt, drei ●, daß der Mittelwert innerhalb der doppelten Standardabweichung liegt, fünf ● innerhalb der dreifachen Standardabweichung etc. Bis zur doppelten Standardabweichung und Variationskoeffizient der pathologischen Gruppe wurde ein ● eingetragen, bis zur dreifachen Größe zwei ●, bis zur vierfachen drei ● etc. Bei dem Formfaktor wurde mit dem Mittelwert genauso verfahren, für die Standardabweichung und den Variationskoeffizienten wurden ebenfalls Mittelwert und Standardabweichung innerhalb des Normalkollektivs zugrundegelegt. Liegen Variationskoeffizient und Standardabweichung der pathologischen Gruppen innerhalb des 3 s-Bereichs der Normfälle, so wurde ein ● eingetragen, bis zum 4 s-Bereich zwei ●, bis zum 5 s-Bereich drei ● etc.

IV. Eigene Untersuchungen zur metrischen Methodik

1. Verl  blichkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Weitere Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Verl  blichkeit und Reproduzierbarkeit der metrischen Ergebnisse mit dem halbautomatischen Analysegerät zu überprüfen:

Bei 20 stichprobenartig aus dem Normalkollektiv ausgewählten Biopsien und 20 Biopsien von Patienten mit neurogener Muskelatrophie (= neurogene MA) wurden Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient der Fläche beider Fasertypen einmal planimetrisch ermittelt und zweimal mit dem halbautomatischen Analysegerät. Daraus wurde berechnet:

- a) Die prozentuale Abweichung der mittleren Ergebnisse bei Anwendung zweier verschiedener Methoden, errechnet als gemittelte Abweichung aus den absoluten Abweichungen der Einzelfälle.
- b) Die prozentuale Abweichung bei zweimaliger Messung nach derselben Methode mit dem halbautomatischen Analysegerät.

Dabei ergaben sich folgende Unterschiede (Tab. 2 und 3):

Tab. 2:20 Normalfälle - Vergleich Planimetrie mit ASM

(I = Typ I -Faser)

(II = Typ II-Faser)

Fläche	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II
Prozentuale Abweichung	8% (1-18)	7,5% (1-19)	13% (1-27)	13% (2-30)	15% (3-46)	18% (5-37)

20 Fälle mit neurogener Muskelatrophie - Vergleich Planimetrie mit ASM

Fläche	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II
Prozentuale Abweichung	14% (1-35)	15% (1-50)	12% (1-29)	13% (1-39)	10% (0-40)	18% (0-38)

Tab. 3:20 Normalfälle - Vergleich Doppelbestimmung ASM

(I = Typ I - Faser)

(II = Typ II- Faser)

Fläche	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II
Prozentuale Abweichung	3% (0-7)	2,5% (0-7)	6% (0-17)	6% (0-18)	7% (0-27)	8% (0-23)

20 Fälle mit neurogener Muskelatrophie - Vergleich Doppelbestimmung ASM

Fläche	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II
Prozentuale Abweichung	11% (1-30)	8,5% (0-29)	9% (0-28)	7% (0-18)	8% (3-15)	7% (0-18)

Da der normale menschliche Muskel in Bezug auf die Form der Muskelfasern, das Zahlenverhältnis der Fasertypen und den Anteil des Interstitiums unter dem Mikroskop nur geringe Unterschiede aufweist, wurden 10 pathologische Biopsien nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um die mittlere Abweichung der Werte für Formfaktor, Zahlenverhältnis und Interstitium bei zweimaliger Messung mit der von uns verwendeten Methode zu ermitteln. Die mittleren Abweichungen zeigt Tabelle 4:

Tab. 4:

10 Fälle mit neurogener Muskelatrophie - Vergleich Doppelbestimmung ASM

(I = Typ I-Faser)

(II = Typ II-Faser)

Formfaktor	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II
Prozentuale Abweichung	3% (0-9)	2% (1-4)	7% (2-23)	5% (1-10)	7% (0-20)	6% (0-12)

Zahlenverhältnis	$\frac{\text{Typ I}}{\text{Typ II}}$
Prozentuale Abweichung	8% (0-19)

Interstitium	%
Prozentuale Abweichung	10% (0-25)

2. Abhängigkeit der Ergebnisse von der gemessenen Faserzahl

Bei 10 Präparaten von Patienten mit neurogenen Muskelatrophien wurden mindestens drei verschiedene Bildausschnitte nacheinander vermessen und die Zwischenergebnisse nach Beendigung je eines Quadranten notiert. Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient für die Fläche, das Zahlenverhältnis der Fasertypen und der Anteil des Interstitiums wurden einmal untereinander und einmal mit einer zweiten Messung verglichen. Daraus wurden berechnet:

- a) Die prozentuale Änderung der metrischen Daten bei steigender Zahl der gemessenen Fasern.
- b) Die Genauigkeit der Reproduzierbarkeit mit steigender Faserzahl.
- c) Die Änderung der Summenlinie im Wahrscheinlichkeitsnetz der Flächenhäufigkeitsverteilung in Abhängigkeit von der Faserzahl.

Die Ergebnisse lassen folgende Tendenz erkennen:

- ad a) Die metrischen Werte bleiben ab einer Mindestzahl von 100 vermessenen Fasern weitgehend konstant. Erhöht sich die Anzahl der Fasern durch die Hinzunahme neuer Parenchymbezirke um jeweils mindestens 50, so nimmt die prozentuale Änderung nur geringfügig ab (Tab. 5 und 6).

Tab. 5: Änderung der Faserfläche bei steigender Faserzahl

(I = Typ I -Faser)

(II = Typ II -Faser)

Vergleich zwischen minimal	RELATIVE ÄNDERUNG DER METRISCHEN ERGEBNISSE					
	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II
50 und 100 Muskelfasern	8% (3-10)	11% (1-30)	7% (1-13)	9% (3-10)	4% (3-5)	7% (1-23)
100 und 150	6% (1-13)	7% (1-14)	5% (1-20)	4% (1-14)	3% (0-10)	6% (0-18)
150 und 200	5,5% (1-10)	6% (1-30)	4% (0-10)	6% (2-12)	3% (0-7)	4% (0-20)
200 und 250	4% (0-8)	6% (2-9)	3% (1-5)	5% (0-8)	2% (0-3)	3% (0-15)

Tab. 6 Änderung des Formfaktors, des Zahlenverhältnisses, sowie des Anteils des Interstitiums bei steigender Faserzahl

(I = Typ I - Faser)

(II = Typ II - Faser)

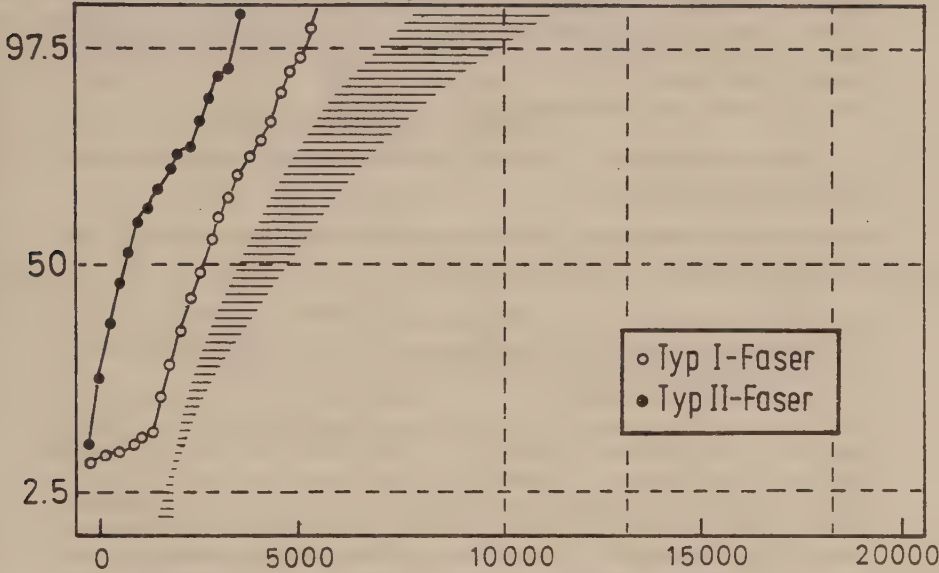
Vergleich zwischen minimal	RELATIVE ÄNDERUNG DER METRISCHEN ERGEBNISSE							
	FORMFAKTOR						ZAHLEN ver- hältnis	INTER- STITIUM (%)
	MW I	MW II	SA I	SA II	VK I	VK II		
50 und 100 Muskelfasern	3% (2-4)	4% (1-8)	5% (0-10)	8% (5-17)	8% (1-15)	8% (0-25)	10% (0-30)	7% (0-15)
100 und 150	1,5% (0-3)	2% (0-3)	3% (0-9)	4% (1-10)	4% (0-10)	5% (2-13)	9% (0-30)	5% (0-10)
150 und 200	1% (0-1)	1,5% (0-2)	3% (1-7)	3% (1-4)	3% (0-9)	4% (2-5)	4% (0-12)	8% (0-15)
200 und 250	1% (0-1)	1% (0-2)	1% (0-2)	2% (1-3)	1% (0-2)	2% (0-5)	3% (0-8)	6% (0-9)

ad b) Die doppelte Messung von mindestens 50 Muskelfasern zeigte eine um durchschnittlich 7% höhere absolute Abweichung von den Mittelwerten der Vergleichsbiopsien als die Messung von mindestens 100 Muskelfasern nach derselben Methode. Wurden mehr als 100 Muskelfasern nach derselben Methode doppelt vermessen, so betrug die Abweichung bei 150 vermessenen Fasern nur noch 3% und bei 200 Fasern im Mittel 2,5%. Mit weitersteigender Faserzahl ließ sich keine Erhöhung der Genauigkeit der Reproduzierbarkeit erreichen.

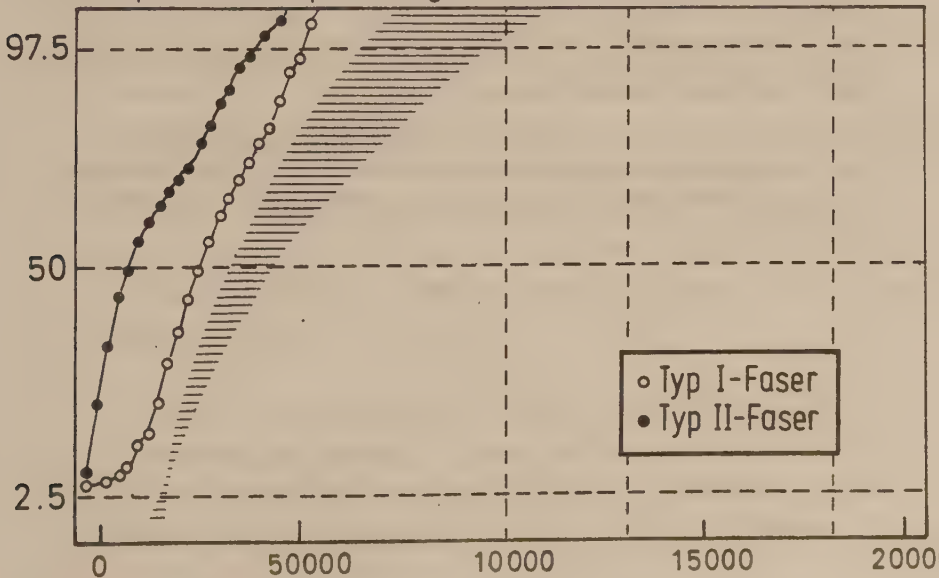
ad c) Die Häufigkeitsverteilung der Faserflächen zeigt deutlich unterhalb von 100 vermessenen Fasern eine breite Folge von Spikes neben unbesetzten Klassen, während sich bei mehr als 100 Muskelfasern bereits ein Verteilungsmuster gebildet hat, das bis zu 600 gemessenen Fasern weitgehend konstant bleibt. Siehe hierzu Abbildung 2:

Abb. 2 Änderung des Histogramms eines Präparates bei
steigender Faserzahl

Σ % Periphere Neuropathie; gemessene Faserzahl: 117



Σ % Periphere Neuropathie; gemessene Faserzahl: 349



Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Abweichung der gemessenen Parameter bei der Bestimmung nach zwei Methoden größer ist, als bei der Doppelbestimmung mit dem halbautomatischen Analysegerät.

Dieser Unterschied dürfte methodisch bedingt sein: Während mit dem ASM die Faserflächen nach einem Filmnegativ (Typ II-Faser hell, besser abgrenzbar) bestimmt wurden, liegt den planimetrischen Messungen ein Positiv zugrunde (Typ II-Faser dunkel, schlechter gegen das Interstitium abgrenzbar). In der Regel findet sich jedoch eine gute Übereinstimmung der Meßergebnisse.

Die Doppelbestimmung mit dem ASM zeigt eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Das Minimum von 100 vermessenen Fasern für den weniger häufig vertretenen Fasertyp erscheint ausreichend.

Die Änderung der metrischen Ergebnisse hängt hier in erster Linie mit der unterschiedlichen Ausprägung pathologischer Abweichungen in verschiedenen Bereichen des Muskelparenchyms zusammen:

Bei allen Untersuchungen zur Methodik wurde zwar jeweils dieselbe Biopsie vermessen, der Bildausschnitt aus dem histologischen Präparat aber zufällig ausgewählt. Dementsprechend wurde auch bei allen anderen Präparaten vorgegangen. Bei einem Minimum von 100 Fasern für den weniger häufigen Fasertyp wurde eine jeweils unterschiedliche Anzahl vermessen. Dies wirkt sich bei der regelmäßigen Struktur eines normalen Muskelquerschnitts kaum aus. In pathologischen Fällen, insbesondere bei den nukleären und neuralen Muskelatrophien, können sich die Ergebnisse deutlich ändern, wenn bei Serienschnitten andere oder zusätzlich neue Bereiche vermessen werden. Erschwerend kommt gelegentlich hinzu, daß die histochemische Differenzierbarkeit hier nicht immer optimal gegeben ist.

Insgesamt scheint die Messung der Faserfläche zuverlässiger zu sein als die des Durchmessers (GRENNFIELD et al., 1957), da immer auf exakt orthograde Querschnitte der ausgewerteten Präparate geachtet wurde.

V. Eigene Ergebnisse

Klinische, histologische, histochemische und myometrische Befunde wurden für den normalen menschlichen Skelettmuskel, Inaktivitätsatrophien und neurogene Muskelatrophien ausgewertet.

1. Normaler menschlicher Skelettmuskel

Die ausgewählten Normalfälle, die als Grundlage zur Beurteilung der pathologischen Veränderungen bei neurogenen Muskelatrophien dienen sollen, setzen sich aus 39 Biopsien zusammen. Diese wurden bei 17 Männern und 22 Frauen im Alter von 16 bis 65 Jahren 19 x aus der proximalen Muskulatur entnommen (13 x M. biceps brachii, 1 x M. deltoideus, 5 x M. quadriceps femoris), 20 x aus der distalen Muskulatur (M. tibialis anterior).

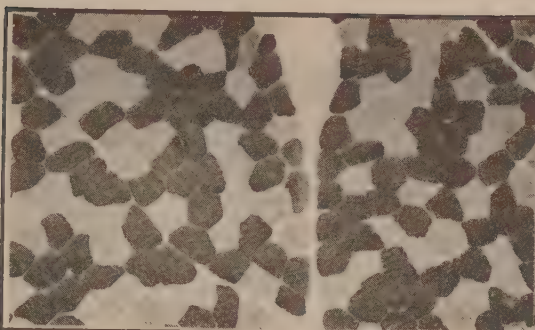
Klinisch bestanden bei diesen Patienten keine relevanten Beschwerden von Seiten der Muskulatur; darüber hinaus waren sowohl die elektromyographischen als auch die morphologischen Untersuchungen ohne pathologischen Befund. Ein gewisses Maß an Inaktivität oder auch eine minimale Mitreaktion der Muskulatur im Rahmen einer übergeordneten Erkrankung ist jedoch nicht bei allen Patienten mit Sicherheit auszuschließen. Ein großer Teil der Patienten mit internistischer oder neurologischer Abschlusdiagnose wurde aus differentialdiagnostischen Erwägungen zur Muskelbiopsie überwiesen. Gelegentlich bestanden vorübergehende Myalgien, die sich jedoch in der Folgezeit ohne entscheidene therapeutische Bemühungen zurückbildeten.

In sechs Fällen erbrachten die Biopsie und Myometrie einen Grenzbefund zum Normalen; klinisch bestand bei diesen Patienten 3 x der Verdacht auf einen generalisierten Gefäßprozeß, 2 x der später nicht zu bestätigende Verdacht auf eine Myasthenie,

1 x ein Proder-Willi-Labhard-Syndrom. Daneben umfaßt das vorliegende Normalkollektiv auch einige Kontrollpersonen im strengeren Sinn; ergänzend wurden Muskelbiopsien sportlich trainierter junger Männer herangezogen.

Die Morphologie des normalen menschlichen Muskelquerschnitts zeigt lichtmikroskopisch folgendes Bild: Die dicht beieinanderliegenden Muskelfasern sind leicht polygonal konfiguriert. Zwischen den einzelnen Fasern bestehen nur geringe Form- und Kalibervariationen. Die Kerne (im Mittel 4 bis 8 pro Faserquerschnitt) liegen subsarkolemmal. Zentralständige Kerne werden höchstens ganz vereinzelt angetroffen. Das enzymhistochemische Bild ist durch eine schachbrettartige Verteilung der Typ I- und Typ II-Fasern gekennzeichnet, die sich bei der Darstellung der oxydativen und plasmatischen Enzyme reziprok verhalten. Die sog. Typ II-Faser erscheint in der Regel etwas größer als die sog. Typ I-Faser, besonders bei sportlich trainierten jungen Männern, weniger bei Frauen. Die Streubreite der Querschnittsflächen erscheint etwas breiter in der distalen Muskulatur, zusätzlich sind hier die Typ I-Fasern zahlenmäßig stärker vertreten, während in der proximalen Muskulatur Typ II-Fasern etwas überwiegen.

Eine Übersicht der morphologischen und myometrischen Befunde gibt. Abbildung 3. Diese Werte werden bei der Beurteilung pathologischer Befunde zum Vergleich herangezogen.



Normaler Muskelquerschnitt.

Standard-ATPase 100 x:
 Typ I-Faser hell, Typ II-Faser dunkel.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

121 ± 38	8 ± 4	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert		3559 ± 793	239 ± 30	779 ± 25	86 ± 11	4715 ± 1344	275 ± 39	758 ± 36	95 ± 16
Standard- abweichung		867 ± 253	34 ± 8	87 ± 12	14 ± 3	1157 ± 366	40 ± 9	96 ± 15	17 ± 4
Variations- koeffizient		24 ± 4	14 ± 3	11 ± 2	16 ± 3	24 ± 6	14 ± 3	12 ± 2	16 ± 3

μ^2
 bzw.
 μ

Abb. 3 Morphologische und myometrische Befunde

Da die Aussagekraft der Mittelwerte relativ beschränkt bleibt, ist zur näheren Charakterisierung des histochemischen Bildes die Häufigkeitsverteilung der Faserflächen unerlässlich (Abb. 4). In der weiteren Darstellung der Ergebnisse soll nur noch das Megahistogramm Verwendung finden.

Σ % Normaler Skelettmuskel [n=39]

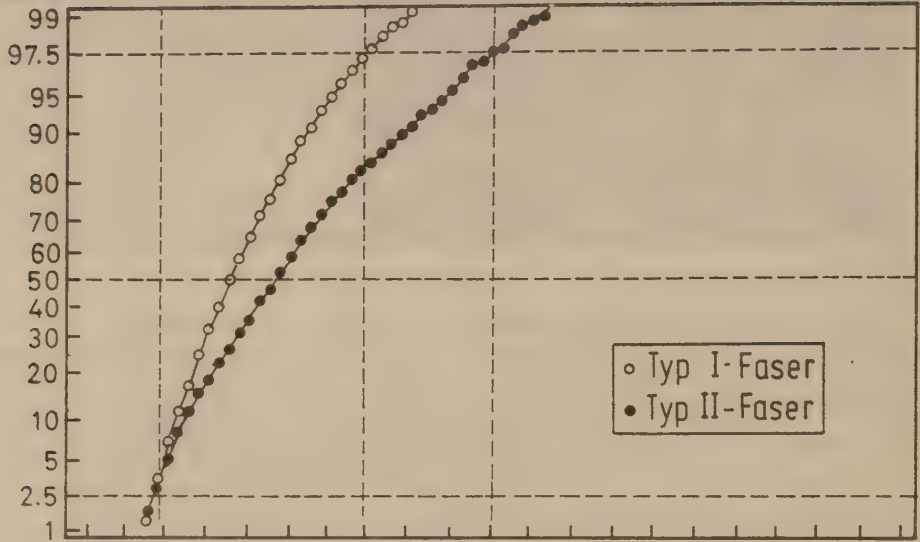
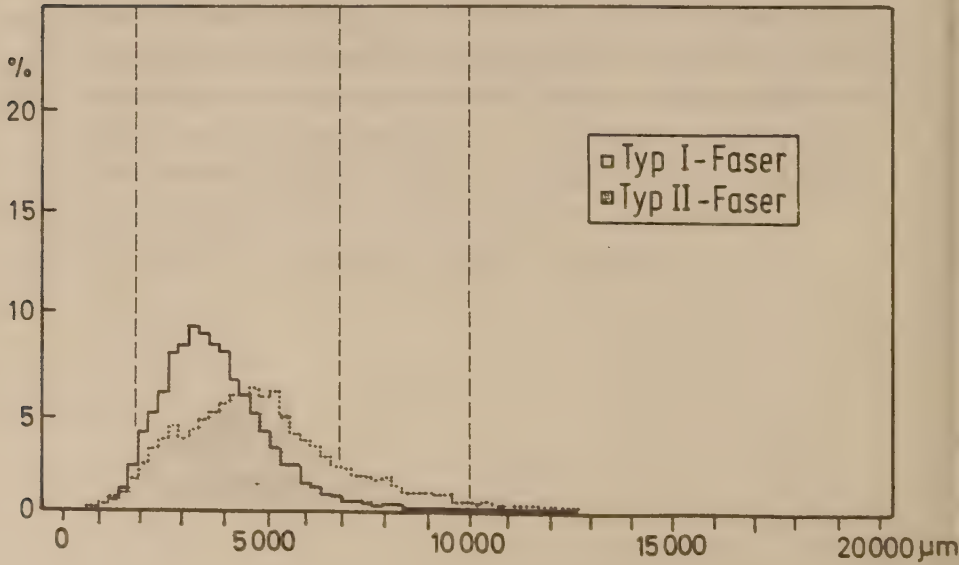


Abb. 4 Darstellung der Faserflächen in Form eines Histogramms (unten) und in Form eines Megahistogramms (oben). Dieses entspricht der Summenlinie im Wahrscheinlichkeitsnetz der Flächenhäufigkeitsverteilung.



Bedeutung von Alter, Geschlecht und Biopsiestelle

Fläche, Formfaktor, der prozentuale Anteil des Interstitiums und das numerische Verhältnis der Fasertypen erwiesen sich als primär geeignete Parameter zur Charakterisierung des histologischen Bildes. Um den visuellen Eindruck individueller Unterschiede in normalen Muskeln metrisch zu überprüfen, wurde die Abhängigkeit dieser Größen vom

Geschlecht
biopsierten Muskel
und Alter

des Patienten untersucht.

Verglichen wurden die Mittelwerte aus 15 Biopsien von männlichen Patienten (7 x aus der distalen, 8 x aus der proximalen Muskulatur entnommen) und 18 Biopsien von weiblichen Patienten (8 x aus der distalen, 10 x aus der proximalen Muskulatur). Diese wurden weiterhin in Altersklassen: bis zu 20 Jahren (5 Fälle), bis zu 30 Jahren (9 Fälle), bis zu 40 Jahren (12 Fälle), bis zu 50 Jahren (4 Fälle), und über 50 Jahren (3 Fälle) unterteilt. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, daß Männer und Frauen, distale und proximale Muskeln, in den Altersklassen annähernd gleich häufig vertreten sind (überwiegen um nicht mehr als einen Fall). Die Ergebnisse sind in Tab. 7 und 8 zusammengefaßt.

Tab. 7

39 Normalfälle: Abhängigkeit der metrischen Ergebnisse vom Geschlecht des Patienten und der Biopsiestelle

(I = Typ I - Faser)

(II = Typ II- Faser)

FLÄCHE (m^2)

	MW I			MW II			VK I			VK II		
Muskel	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.
distal	3650	3320	3510	5960	4650	5260	25	27	26	24	27	26
proximal	4010	3270	3600	5130	3390	4170	20	23	21,5	21	26	23,5
ges.	3840	3300	3560 ±792	5540 ±	4020	4714 ±1344	22,5	25	23,8 ± 4,2	22,5	26,5	24,4 ±5,7

FORMFAKTOR

	MW I			MW II			VK I			VK II		
Muskel	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.
distal	780	779	779	775	742	758	11	12	11,5	11,5	14	12,5
proximal	773	784	779	767	751	758	11	11	11	11	14	12,5
ges.	776	781	779 ±25	771	746	758 ± 36	11	11,5	11 ± 1,6	11	14	12,5 ± 2,

INTERSTITIUM UND NUMERISCHES VERHÄLTNIS

	Interstitium (%)			Zahl I/II		
Muskel	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.
distal	9,5	9	9	130	156	143
proximal	8,5	8	8	67	92	80
ges.	9	8,5	8,8	98	124	111

Tab. 8

39 Normalfälle: Abhängigkeit der metrischen Ergebnisse vom Alter des Patienten

(I = Typ I -Faser)

(II = Typ II -Faser)

Alter	FLÄCHE				FORMFAKTOR				ZAHL INTERSTITIUM	
	MW I	MW II	VK I	VK II	MW I	MW II	VK I	VK II	I/II	%
-20 J.	3770	4510	25	24	786	785	10,5	11,5	115	8,5
-30 J.	3770	5385	25	25,5	770	758	12	13	115	9,5
-40 J.	3490	4295	23	23,5	783	753	11	12,5	103	9,5
-50 J.	3095	3540	19	23	788	767	11	12	118	9
über 50 J.	3220	3631	23	26	760	711	13,5	16	124	4

Unterteilt man die Normalfälle nach Geschlecht, Muskel, und Alter, so lassen sich folgende Charakteristika herausstellen:

- a) Die Typ II-Faser ist in der Regel größer als die Typ I-Faser.
Die Typ II-Faser ist größer in der distalen Muskulatur als in der proximalen Muskulatur, sie ist größer im Muskel des Mannes als im Muskel der Frau.
- b) Die Typ II-Faser hat einen tieferen Formfaktor als die Typ I-Faser.
Die Typ II-Faser hat beim Mann einen höheren Formfaktor als bei der Frau.
- c) Die Typ II-Faser hat einen höheren Variationskoeffizienten als die Typ I-Faser. Besonders deutlich sind die Form- und Kalibervariationen in der distalen Muskulatur und bei der Frau ausgeprägt. Die Verteilung der Fasergrößen im Megahistogramm entspricht weitgehend einer Normalverteilung.
- d) Die Typ II-Faser ist in der proximalen Muskulatur häufiger als die Typ I-Faser; in der distalen Muskulatur überwiegen die Typ I-Fasern. Im Mittel finden sich im Muskel des Mannes mehr Typ II-Fasern als im Muskel der Frau.
- e) Fast nur die Typ II-Faser nimmt beim jungen Menschen an Größe zu und wird beim älteren Menschen wieder kleiner.

Eine Vielzahl endogener und exogener Faktoren wirkt sich auf den menschlichen Skelettmuskel aus, von denen hier nur einige näher untersucht wurden.

Neben Alter, Geschlecht und Biopsiestelle sind auch der Trainingszustand, Allgemeinerkrankungen und z.B. Fieber nicht ohne Einfluß auf die Muskulatur. Da die Fallzahlen in den zu untersuchenden

Gruppen von pathologischen Biopsien unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse zahlenmäßig zu klein würden, wurden diese Gruppen nicht nach Geschlecht, Muskel oder Alter aufgeteilt. Das scheint deshalb nicht sinnvoll, weil quantitativ der erkrankte Muskel deutlich stärkere metrisch nachweisbare Veränderungen zeigt, als sie durch individuelle Unterschiede zustandekommen.

2. Inaktivitätsbedingte Muskelatrophien

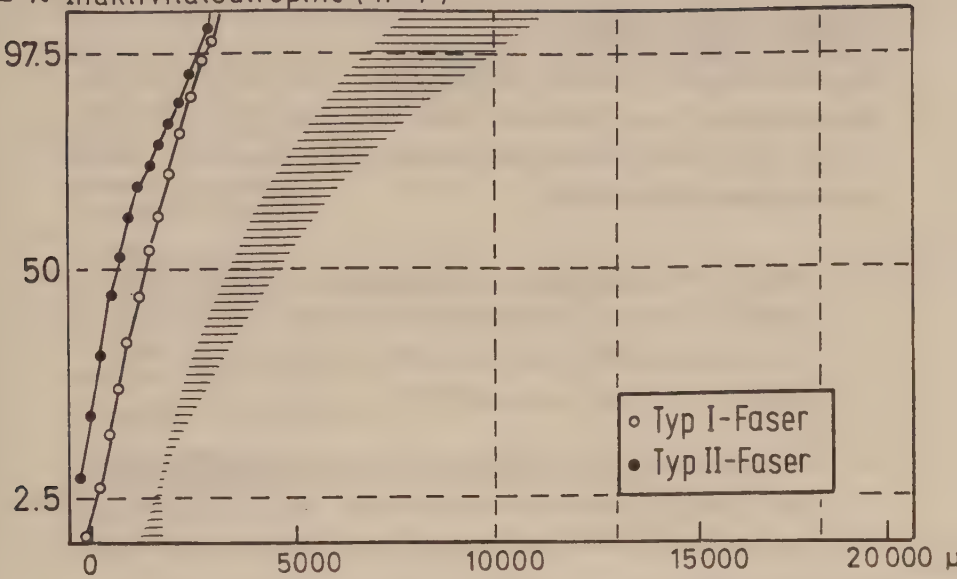
Um einen Anhaltspunkt in der Unterscheidung neurogener und inaktivitätsbedingter Muskelatrophien zu gewinnen, wurden ergänzend sieben Fälle ausgewertet, die sicher als Inaktivitätsatrophie zu werten sind.

Bei keinem der Patienten ergaben sich klinische oder elektromyographische Hinweise auf eine Affektion des peripheren Motoneurons.

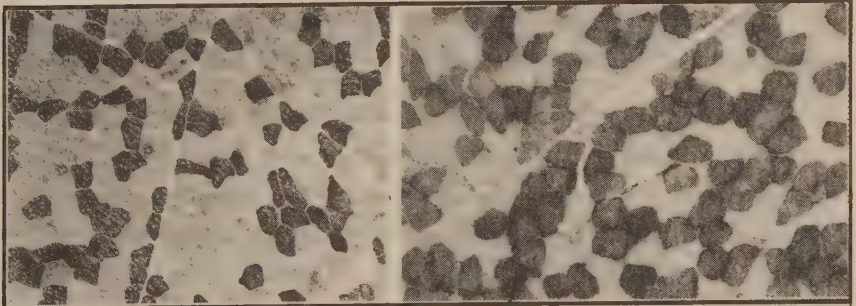
Die Histologie in diesen Biopsien ist nahezu identisch: Es handelt sich um eine deutliche, gleichmäßige Atrophie der Muskelfasern, die das ganze Parenchym betrifft. Im Vergleich mit dem normalen Gewebemuster sind die Form- und Kalibervariationen etwas stärker ausgeprägt. Nach dem Ausfall der ATPase-Reaktion ist die Typ II-Faser stärker betroffen als die Typ I-Faser. Das reziproke Enzymverhalten bleibt nachweisbar. Sonstige strukturelle Besonderheiten bestehen nicht.

Die metrischen und graphischen Ergebnisse bestätigen den visuellen Eindruck: Besonders die Typ II-Faser liegt hinsichtlich Fläche, Umfang und maximaler Projektion deutlich unterhalb der Werte für das Normalkollektiv. Die Größenschwankungen sind gering betont: Dem entspricht im Megahistogramm eine Linksverschiebung der weitgehend normal verteilten Faserflächen. Der Formfaktor ist selektiv für die Typ II-Faser reduziert, SA und VK sind erhöht. Das Interstitium ist prozentual geringfügig vermehrt. Das Verhältnis der Anzahl der Fasertypen entspricht der Norm.

Zu den morphologischen und myometrischen Befunden s. Abb. 5

Σ % Inaktivitätsatrophie (n=7)


links: Standard-ATPase 100 x: Durchgehende Verschmächtigung des Muskelparenchym



rechts: NADH-Reduktase 100 x: Nachweis der reziproken oxydativen Enzymaktivitäten.

nI / nII Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	116 ± 37	13 ± 3	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			1960 ± 344	117 ± 13	767 ± 50	66 ± 5	1279 ± 360	151 ± 16	670 ± 75	57 ± 6
Standard- abweichung			581 ± 121	31 ± 9	104 ± 23	12 ± 3	644 ± 200	42 ± 4	145 ± 17	16 ± 2
Variations- koeffizient			30 ± 7	18 ± 5	14 ± 4	18 ± 3	50 ± 5	28 ± 4	22 ± 5	28 ± 4

 μ^2
bzw.
 μ

Abb. 5 Morphologische und myometrische Befunde

3. Neurogene Muskelatrophien

Das klinische Bild und die muskelbiptischen Befunde neurogener Muskelatrophien sind weitgehend durch die Lokalisation der Schädigung im peripheren Motoneuron geprägt. Daher lassen sich primär zwei Gruppen unterscheiden:

- 3.1. 76 Fälle von peripherer Polyneuropathie. In dieser Gruppe sind neben ätiologisch unterschiedlichen PN auch die Krankheitsbilder der hereditären neuralen Muskelatrophie und der Friedreich'schen Ataxie zusammengefaßt.
- 3.2. 32 Fälle mit nukleären Läsionen des peripheren Motoneurons. Außer den definierten Krankheitsbildern sind auch symptomatische Läsionen im Sinne eines "lokalen Spinalsyndroms" vertreten.

Die weitere Unterteilung dieser Gruppen erfolgte vor allem auch unter dem Gesichtspunkt "Homogenität der metrischen Ergebnisse der Einzelfälle"; besondere Aufmerksamkeit fand dabei das konventionelle Histogramm.

Die anhand der muskelbiptischen Charakteristika zu korrelierenden Einzelfälle wurden dann soweit als möglich nach verschiedenen Ätiologien aufgetrennt. Wo durch die Zusammenfassung unter derselben Ätiologie die Homogenität der klinischen und muskelbiptischen Daten nicht mehr ausreichend gewährleistet war, wurden die Ergebnisse getrennt dargestellt. Einen Überblick der so zu differenzierenden Fallgruppen geben die Tab. 9-16, die die Abweichungen der verschiedenen metrischen Parameter vom Normalwert zeigen.

Da diese Tabellen auf den Mittelwerten der Einzelfälle beruhen, kommt hierin oft das dominierende Gewebsmuster des nicht denervierten Restparenchyms stärker zum Tragen als die zum Teil quantitativ untergeordnete neurogene Atrophie. Die Nomenklatur der einzelnen Gruppen richtet sich also nach dem führenden metrischen Symptom. Unter dieser Überschrift werden die klinischen Daten, myopathologischen Befunde und metrischen Ergebnisse für verschiedene ätiologische Gruppen dargestellt.

Tab. 9 Abweichung der Mittelwerte der Querschnittsflächen vom Normwert

Diagnose	Atrophie Typ I	Atrophie Typ II	Hypertr. Typ I	Hypertr. Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	+++	+++++		
Gefäßprozessen	++	+++		
Paraproteinämie	++	+++		
exogener Vergiftung			0	+
Friedreich'scher Ataxie			0	0
Diabetes mellitus (sensibel betont)			+++	++
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)			+++	++++
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	0	++++		
akuter intermittierender Porphyrrie	0	++		
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)		+	+	
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)		++++	+	
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose		+++++	++++	
Hereditäre neurale Muskelatrophie		++	+++++	
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)			+++++	++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)		++++	0	
Lokale Spinalsyndrome		+++	+++	
Inaktivitätsatrophie	+++	++++		

Tab. 10 Abweichung der Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Querschnittsflächen vom Normwert

Diagnose	SA Typ I	SA Typ II	VK Typ I	VK Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	+	0	+	++
Gefäßprozessen	+	0	+	++
Paraproteinämie	+	+	+	++
exogener Vergiftung	+	++	+	+
Friedreich'scher Ataxie	+	+	+	+
Diabetes mellitus (sensibel betont)	++	++	+	++
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)	++	+++	+	++
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	+	0	+	++
akuter intermittierender Porphyrie	+	+	+	++
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)	++	+	+	+
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)	++	+	++	++++
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose	+++	0	++	++++
Hereditäre neurale Muskelatrophie	+++++	+++	+++	+++++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)	++++	+++	++	+++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)	+++	++	+++	+++++
Lokale Spinalsyndrome	+++	++	++	+++++
Inaktivitätsatrophie	0	0	+	++

Tab. 11 Abweichung der Mittelwerte des Faserumfanges vom Normwert

Diagnose	Atrophie Typ I	Atrophie Typ II	Hypertr. Typ I	Hypertr. Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	+++	++++++		
Gefäßprozessen	++	+++		
Paraproteinämie	+	++		
exogener Vergiftung			0	+
Friedreich'scher Ataxie			0	0
Diabetes mellitus (sensibel betont)			++	+
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)			+++	++
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	0	++++		
akuter intermittierender Porphyrie	0	+++		
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)		0	0	
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)		+++	0	
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose		++++++	+++	
Hereditäre neurale Muskelatrophie		+++++	+++	
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)			+++	+
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)		+++++	+	
Lokale Spinalsyndrome		+++++	++	
Inaktivitätsatrophie	+++	++++++		

Tab. 12 Abweichung der Standardabweichungen und Variationskoeffizienten des Faserumfanges vom Normwert

Diagnose	SA Typ I	SA Typ II	VK Typ I	VK Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	+	+	+	++
Gefäßprozessen	+	+	+	++
Paraproteinämie	+	+	+	++
exogener Vergiftung	+	+	+	+
Friedreich'scher Ataxie	+	+	+	++
Diabetes mellitus (sensibel betont)	+	++	+	++
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)	++	++	+	++
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	+	+	+	++
akuter intermittierender Porphyrie	+	++	+	+++
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)	+	+	+	+
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)	++	++	++	++++
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose	++	+	++	+++
Hereditäre neurale Muskelatrophie	++++	+++	+++	+++++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)	+++	+++	++	+++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)	+++	++	+++	++++
Lokale Spinalsyndrome	++	++	++	++++
Inaktivitätsatrophie	0	+	+	+

Tab. 13 Abweichung der Mittelwerte der maximalen Projektion vom Normwert

Diagnose	Atrophie Typ I	Atrophie Typ II	Hypertr. Typ I	Hypertr. Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	++	++++		
Gefäßprozessen	+	++		
Paraproteinämie	+	+		
exogener Vergiftung			0	+
Friedreich'scher Ataxie			0	0
Diabetes mellitus (sensibel betont)			++	+
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)			++	++
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	0	+++		
akuter intermittierender Porphyrrie	0	++		
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)		0	0	
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)		++	+	
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose		++++	++	
Hereditäre neurale Muskelatrophie		+++	+++	
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)			+++	+
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)		+++	0	
Lokale Spinalsyndrome		+++	++	
Inaktivitätsatrophie	++	++++		

Tab. 14 Abweichung der Standardabweichungen und Variationskoeffizienten
der maximalen Projektion vom Normwert

Diagnose	SA Typ I	SA Typ II	VK Typ I	VK Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	+	+	+	++
Gefäßprozessen	+	+	+	+
Paraproteinnämie	+	+	+	+
exogener Vergiftung	+	+	+	+
Friedreich'scher Ataxie	+	+	+	+
Diabetes mellitus (sensibel betont)	+	++	+	++
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)	+	++	+	++
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	+	+	+	++
akuter intermittierender Porphyrrie	+	++	+	++
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)	+	+	+	+
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)	++	++	++	+++
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose	++	+	+	+++
Hereditäre neurale Muskelatrophie	+++	++	+++	++++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)	++	++	++	++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)	++	++	+++	+++
Lokale Spinalsyndrome	++	++	++	+++
Inaktivitätsatrophie	0	0	+	+

Tab. 15 Abweichung der Mittelwerte des Formfaktors vom Normwert

Diagnose	Mittelwert Typ I	Mittelwert Typ II
Polyneuropathie bei		
Diabetes mellitus (motorisch betont)	0	+
Gefäßprozessen	0	+
Paraproteinämie	+	++
exogener Vergiftung	0	+
Friedreich'scher Ataxie	0	0
Diabetes mellitus (sensibel betont)	0	+
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)	+	+
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	0	++
akuter intermittierender Porphyrie	0	0
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)	0	+
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)	+	++
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose	+	+++
Hereditäre neurale Muskelatrophie	++	+++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)	+	+
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)	++	++
Lokale Spinalsyndrome	++	+
Inaktivitätsatrophie	0	+

Tab. 16 Abweichung der Standardabweichungen und Variationskoeffizienten
des Formfaktors vom Normwert

Diagnose	SA Typ I	SA Typ II	VK Typ I	VK Typ II
Polyneuropathie bei				
Diabetes mellitus (motorisch betont)	+	++	+	+++
Gefäßprozessen	++	+	+	+++
Paraproteinämie	++	++	++	+++++
exogener Vergiftung	+	+	+	+
Friedreich'scher Ataxie	+	+	0	+
Diabetes mellitus (sensibel betont)	+	+	+	++
chronischem Alkohol- abusus (sensibel betont)	++	+	++	+
chronischem Alkohol- abusus (motorisch betont)	+	++	+	+++++
akuter intermittierender Porphyrrie	0	+	0	+
Polyradiculoneuritis (sensibel betont)	+	0	0	+
Polyradiculoneuritis (motorisch betont)	+++	+++	+++	+++++
Polyneuropathie bei primärer Amyloidose	++	+++++	++	+++++
Hereditäre neurale Muskelatrophie	++++	+++++	+++++	+++++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (kompens.)	+++	++	+++	++++
Progressive spinale Muskel- atrophie und MAL (dekompens.)	+++++	+++++	+++++	+++++
Lokale Spinalsyndrome	+++	++++	++++	+++++
Inaktivitätsatrophie	0	+	0	+++

3.1. Peripher bedingte Muskelatrophien bei Polyneuropathie, neuraler Muskelatrophie und Friedreich'scher Ataxie

Entsprechend dem unterschiedlichen Verhalten der Typ I-Faser und Typ II-Faser lassen sich bei peripher-neurogenen Erkrankungen vier Reaktionsmuster des Muskelgewebes unterscheiden, denen zumeist unterschiedliche Ätiologien zugeordnet werden können:

Diagnose	Fallzahl	Geschlecht		Alter	Muskel	
		männl.	weibl.		prox.	dist.
3.1.1. <u>Gemischte Atrophie:</u>						
Polyneuropathie bei						
3.1.1.1. Diabetes mellitus	4	-	4	46-73	2	2
(motorisch betont)						
3.1.1.2. obliterierenden und entzündlichen Gefäßprozessen	12	5	7	25-70	5	7
3.1.1.3. Paraproteinämie	2	2	-	47-76	1	1
3.1.2. <u>Vermehrte Kalibervariationen</u>						
3.1.2.1. mit normaler mittlerer Faserfläche:						
Polyneuropathie bei						
3.1.2.1.1. exogener Vergiftung	5	3	2	45-60	1	4
3.1.2.1.2. Friedreich'scher Ataxie	8	3	5	19-71	2	6
3.1.2.2. mit dominierender Hypertrophie:						
Polyneuropathie bei						
3.1.2.2.1. Diabetes mellitus	8	5	3	42-80	1	7
(sensibel betont)						
3.1.2.2.2. chronischem Alkoholabusus	5	5	-	36-50	1	4
(sensibel betont)						
3.1.3. <u>Typ II-Atrophie:</u>						
Polyneuropathie bei						
3.1.3.1. chronischem Alkoholabusus	7	4	3	31-48	4	3
(motorisch betont)						
3.1.3.2. akuter intermittierender Porphyrie	1	1	-	28	-	1
3.1.4. <u>Typ II-Atrophie mit Typ I-Hypertrophie:</u>						
3.1.4.1. Polyradiculoneuritiden	12	4	8	22-74	5	7
Polyneuropathie bei						
3.1.4.2. primärer Amyloidose	2	2	-	44-61	1	1
3.1.4.3. neurale hereditäre Muskelatrophie	10	7	3	15-32	1	9
total	76	41	35	15-80	24	52

3.1.1. Peripher bedingte Muskelatrophien mit gemischter Atrophie

3.1.1.1. Motorisch betonte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus

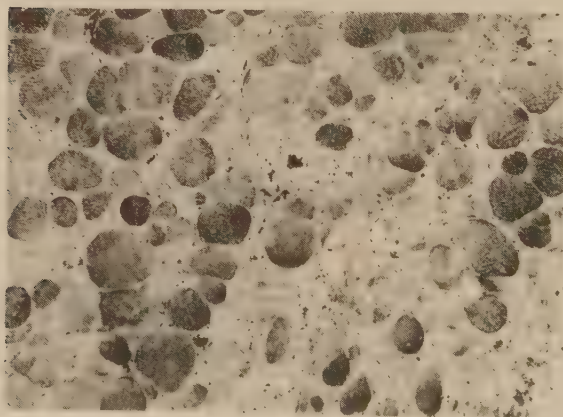
Die klinische Symptomatik war gekennzeichnet durch einen meist plötzlichen Beginn und einen akuten Verlauf. Im Vordergrund standen Muskelatrophien, die anfangs asymmetrisch in den Stammgürteln und proximalen unteren Extremitätenabschnitten lokalisiert waren, später sich zunehmend nach distal in alle Extremitäten ausbreiteten. Zu diesem Zeitpunkt waren dann die Extremitäten stark paretisch; dennoch fand sich auch hier nur eine geringe Abschwächung der Muskeleigenreflexe. Alle Patienten gaben Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität an. Diese waren oft asymmetrisch, fleckförmig und vor allem in den distalen unteren Extremitäten lokalisiert. Über ausgesprochene Muskelschmerzen und Dysästhesien mit "burning feet" berichteten zwei Patientinnen. Insgesamt dominierte der Typ einer Schwerpunktpolyneuropathie. Oft waren trophische Störungen nachzuweisen.

Im Elektromyogramm ließ sich ein oft herdförmig betonter neurogener Umbau mit pathologischer Spontanaktivität belegen. Erst wenn die neurologischen Ausfälle schon längere Zeit bestanden hatten, war die Nervenleitgeschwindigkeit (= NLG) herabgesetzt. Es lag ein manifester Diabetes mellitus mit Glucosurie vor. Weiterhin bestanden Anzeichen für eine unspezifische Entzündung. Liquorveränderungen wurden bei einer Patientin nachgewiesen.

Morphologisch ist das interstitielle Bindegewebe besonders perimysial und perivaskulär herdförmig vermehrt. In der Übersicht lassen die Muskeln eine Lipomatose erkennen, welche interfazikulär stärker als interstitiell ausgeprägt ist. In den durchgeführten enzymhistochemischen Präparationen (Abb. 7) finden sich immer wieder Felder atrophischer Fasern wechselnden Schweregrades, zusammengesetzt aus beiden Fasertypen, so daß hier das Parenchym durchgehend verschmächtigt erscheint. Einzelne, bzw. in kleinen Gruppen angeordnete stärker atrophische

Muskelfasern, die vorwiegend dem Typ II zuzuordnen sind, durchsetzen den Muskelquerschnitt; allenfalls sind sie am Rand der Faszikel etwas häufiger anzutreffen. Die oxydativen Enzymaktivitäten sind in diesen Fasern oft gesteigert. Der Besatz an Sarkolemmkernen erscheint in den atrophischen Fasern teilweise aktiviert, teilweise bereits pyknotisch verklumpt. Einige Typ I-Fasern sind im Sinne von target fibers verändert.

Zusätzlich liegt oft eine ausgeprägte Begleitmyopathie im Bereich des Restparenchyms vor, welche stellenweise nekrotisierenden Charakters ist (Abb. 6). Diese Fasern sind erheblich abgerundet, die Kaliberschwankungen von Faser zu Faser sind signifikant vermehrt. An degenerativen Faserveränderungen finden sich vakuoläre, hyaline und granuläre Degenerationen. Besonders in der Umgebung von Gefäßen, deren Wand verdickt ist, bestehen ischämische Nekrosen mit sekundärer zellulärer Abraumreaktion. In deren Nachbarschaft infiltrieren Rundzellen auch das interstitielle Bindegewebe.

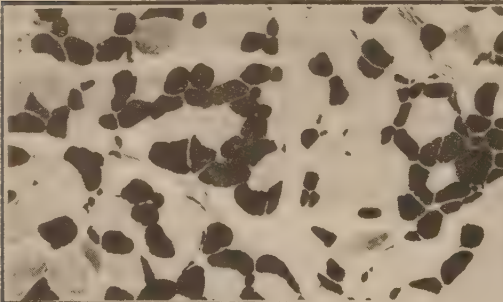
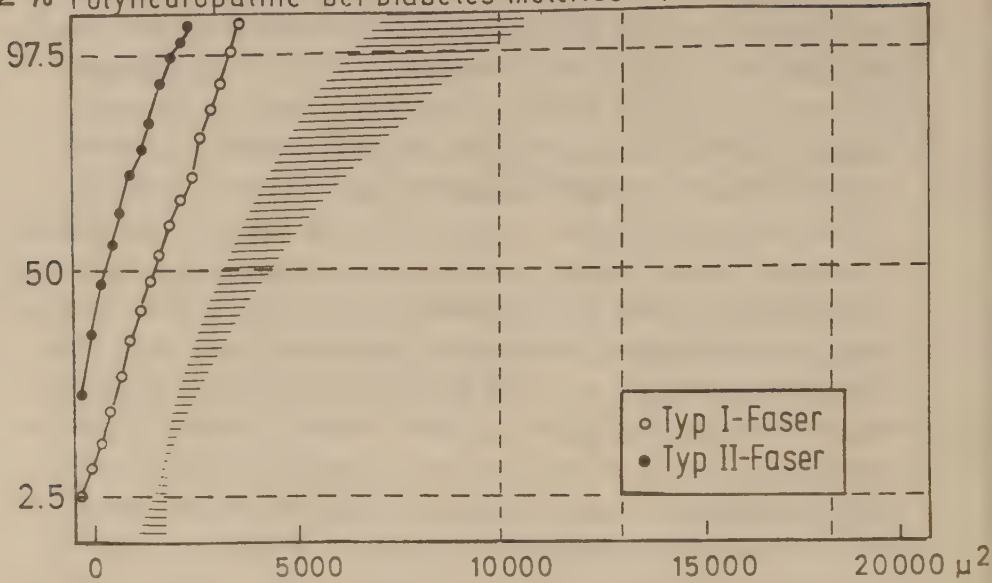


Trichrom 100 x:
Degenerative und entzündliche Veränderungen im Restparenchym.

Abb. 6 Motorisch betonte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus

Die metrischen Ergebnisse entsprechen dem enzymhistochemischen Bild: Die Änderung von Faserfläche, Umfang und maximaler Projektion belegt die gemischte Atrophie unter quantitativ stärkerer Beteiligung der Typ II-Fasern, die im Umfang und der Fläche stärker zum Ausdruck kommt als in der maximalen Projektion (vermehrte Abflachung?). SA und VK sind für beide Fasertypen nur gering erhöht, lediglich der VK für die Typ II-Faser liegt überhalb des doppelten Normbereiches. Das Megahistogramm belegt die durchgehende Atrophie beider Fasertypen: Die Verteilungskurven sind insbesondere für die Typ II-Faser deutlich nach links verschoben. Im Wahrscheinlichkeitsnetz nähern sich beide Kurven einer Geraden; d.h., die Muskelfasern sind nahezu normal verteilt. Der Formfaktor zeigt eine geringe Abnahme für die Typ II-Faser bei erhöhten SA und VK: Neben einigen abgerundeten Fasern besteht das Gros aus eher vermehrt polygonalen Fasern. Die Typ I-Fasern sind teils abgerundet, teils vermehrt polygonal: Der Mittelwert liegt im Normbereich, lediglich SA und VK sind gering erhöht. Da zwei proximale und zwei distale Muskeln zur Untersuchung herangezogen wurden, findet sich im Mittel ein geringfügiges Überwiegen der Typ I-Faser. Der prozentuale Anteil des Interstitiums ist mit 25% mehr als doppelt so hoch wie in den normalen Biopsien. Mittelwerte und Megahistogramm siehe Abb. 7.

Motorisch betonte

 Σ % Polyneuropathie bei Diabetes mellitus (n=4)

Standard-ATPase 100 x:
Teilweise in kleinen
Gruppen zusammengeordnete
atrophische Muskelfasern,
vor allem vom Typ II.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	135 ± 92	25 ± 8	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			2003 ± 328	178 ± 19	746 ± 32	65 ± 6	969 ± 283	127 ± 22	687 ± 67	48 ± 9
Standard- abweichung			887 ± 161	44 ± 7	122 ± 18	16 ± 2	600 ± 205	46 ± 8	156 ± 10	17 ± 2
Variations- koeffizient			44 ± 9	25 ± 5	16 ± 3	25 ± 5	62 ± 13	37 ± 6	22 ± 3	36 ± 5

Abb. 7 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.1.2. Polyneuropathie bei obliterierenden und entzündlichen Gefäßprozessen

Klinisch lag bei allen Patienten eine vasculär bedingte Polyneuropathie vor, die in vier Fällen im Rahmen einer arteriellen Verschlußkrankheit (Arteriosklerose bzw. Thromboangiitis obliterans), in acht Fällen auf dem Boden von Durchblutungsstörungen im Bereich der Endstrombahn auftrat: In sechs Fällen handelte es sich um eine entzündliche Angiopathie bei Panarteriitis nodosa, zweimal um eine Vasculitis im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis.

Der Beginn der Beschwerden lag einige Monate zurück. Bei den entzündlichen Prozessen handelte es sich um ein akutes Geschehen, während "ischämische Neuritiden" auch längere Zeit Beschwerden machten. Die Muskulatur war oft unter dem Bild einer Mononeuritis multiplex betroffen: Neben deutlichen Muskelatrophien fielen besonders die hochgradigen Paresen auf. Beide waren vor allem asymmetrisch in den Stammgürteln und proximalen Extremitätenabschnitten, aber auch in der distalen Muskulatur (bei Arteriosklerose) lokalisiert und traten auch generalisiert auf (bei Thromboangiitis obliterans). Die Eigenreflexe waren auslösbar, bzw. bei längeren Verläufen abgeschwächt. Besonders häufig war die Oberflächensensibilität gestört, weniger oft die Tiefensensibilität. Viele Patienten gaben Dys- und Parästhesien an. Diese Störungen waren unregelmäßig verteilt und eher distal betont. Ansonsten waren Myalgien und auch vasomotorische, Mastdarm- und Blasenstörungen aufgefallen.

Im Elektromyogramm zeigte sich ein lokalisierter neurogener Umbau mit pathologischer Spontanaktivität. Die motorische NLG war selten herabgesetzt. Besonders bei den Arteriitiden fanden sich zelluläre und humorale Entzündungszeichen. Pathologische Liquorveränderungen waren öfters angegeben.

Wie bei den Polyneuropathien auf dem Boden eines Diabetes mellitus liegen histologisch neben der neurogenen Muskelatrophie vielfältige

weitere Strukturanomalien im nicht denervierten Restparenchym vor. Dabei ist nicht eindeutig zu belegen, inwieweit es sich primär um eine neurogene Muskelatrophie, ischämische Muskelfinfarkte, ein (reaktives?) myositisches Geschehen oder auch die Folgen einer schmerzbedingten Inaktivität handelt (Abb. 8,9).

Insgesamt ist das Muskelparenchym durchgehend verschmächtigt. Das perimysiale Bindegewebe ist mit perivaskulärer Betonung deutlich vermehrt. Weiterhin ist eine interfaszikuläre Vakatfetteinlagerung bemerkenswert. Besonders im Bereich der Gefäße und am Rand der Faszikel liegen einzelne oder auch in kleinen Gruppen angeordnete besonders kleinkalibrige Muskelfasern (Abb. 9). Sind sie besonders deutlich polygonal geformt bzw. elongiert, so sieht man oft strukturelle Veränderungen der subsarkolemmalen Kerne, die bis zur Kernpyknose reichen. Diese Fasern fallen oft durch besonders hohe oxydative Enzymaktivitäten auf.

Immer wieder stößt man auf Fasern, die weniger diesen Charakteristika einer neurogenen Atrophie entsprechen. Sie sind stärker abgerundet und degenerativ verändert.

Nicht immer machen die besonders kleinkalibrigen Muskelfasern eine Denervierung oder Degeneration wahrscheinlich, gelegentlich muß man eher an Faserspaltungen und Regenerate denken, die kleine Grüppchen bilden. Diese Fasern haben in der HE-Färbung ein bläulich tingiertes Sarkoplasma. Die aktivierten und zentral gelegenen Kerne erscheinen vermehrt.

In den enzymhistochemischen Reaktionen stellen sich die Typ I-Fasern häufig als sog. target fibers dar.

Das Interstitium ist durch kleine Herde von Rundzellen, überwiegend bestehend aus Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen, infiltriert. Einerseits sieht man perivaskulär entzündliche Infiltrate, die sich im Muskel ausbreiten. Andererseits bestehen Anzeichen für eine ischämische Nekrose mit herdförmigem Zerfall von Muskelfasern

und zellulärer Abräumreaktion. Die Veränderungen im interstitiellen Bindegewebe entsprechen oft auch einer diffusen begleitenden Myositis.

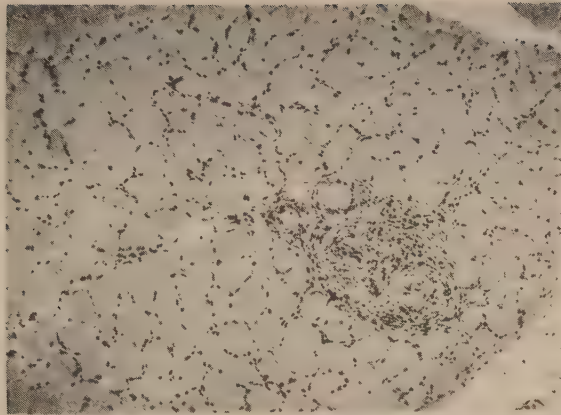
Das in Stufentechnik aufgearbeitete excidierte Gewebe zeigt die hauptsächlich pathologischen Veränderungen im Bereich einiger Muskelarterien (Abb. 8). Das histologische Substrat der nekrotisierenden Arteriitiden ist der meist sektorförmige Untergang aller drei Wandschichten mit Intimaödem, Medianekrose sowie Infiltration der Adventitia. Von dort aus wandern die Rundzellen weiter in das Interstitium des Muskels ein. Bei den entzündlichen Reaktionen im Bereich der vorwiegend kleinsten Muskelgefäße unter dem klinischen Bild einer sog. Hypersensitivitätsangiitis zeigt sich die gesamte Wand der Arteriolen ödematös aufgetrieben und von Rundzellen durchsetzt. Die Thrombangiitis obliterans zeichnet sich durch wandadhärente Thromben aus. Nur vereinzelt können sie muskelbiopsisch erfaßt werden, da die Hauptveränderungen in den größeren Gefäßlumina zu finden sind. Auch bei den obliterierenden Angiopathien ist der pathologisch-anatomische Prozess schwerpunktmäßig in den größeren Gefäßen anzusiedeln. Im Muskel sieht man allenfalls leichte Intimaproliferationen bzw. bei gleichzeitig bestehender arterieller Hypertonie einer Hyperelastose.

Die Infiltrate sowie die perifaszikulären Atrophien, als auch intrafaszikuläre Vakuolfetteinlagerungen und bei den Kollagenosen eine leichte diffuse Neutralfettspeicherung, erinnern an ein myositisches Geschehen.

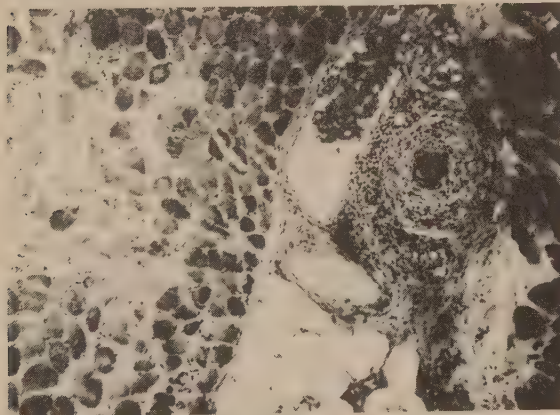
Daneben sind auch eher myopathische Befunde zu erheben: Die disseminierte, oft zentrale, vacuoläre, hyaline oder granuläre Degeneration betrifft oft nur einen Teil des Muskelquerschnitts. Dem myopathischen Gewebssyndrom entspricht auch die Zunahme des Bindegewebes.

Ähnlich wie bei den diabetischen Polyneuropathien erscheint ein Großteil der Fasern atrophiert, ohne daß sich strukturelle Veränderungen

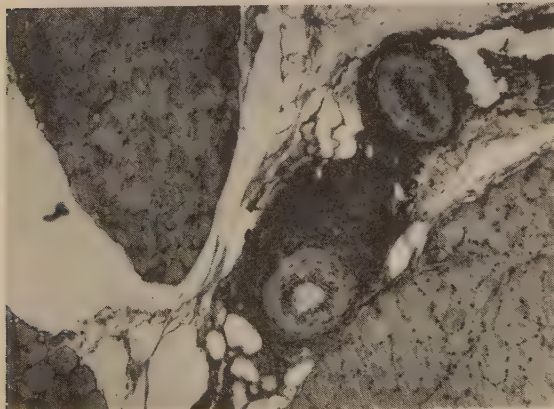
nachweisen lassen. Diese Fasern machen eine zusätzliche Inaktivitätsatrophie im Restparenchym wahrscheinlich.



HE 100 x: Perivaskuläre und interstitielle Rundzellinfiltrate bei Panarteriitis nodosa



Trichrom 100 x: Nekrotisierende Arteriitis. Kaum abgrenzbare Wandstrukturen, Intimaverdickungen, obliterierte Lumina, nicht mehr nachweisbare Elastica interna, knötchenförmige, vorwiegend perivaskuläre Infiltration.

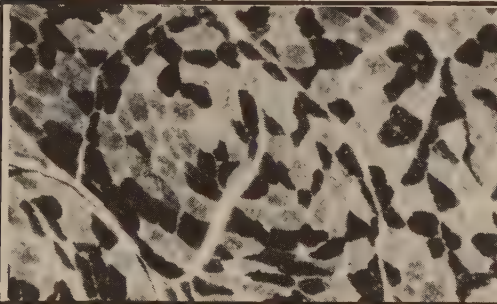
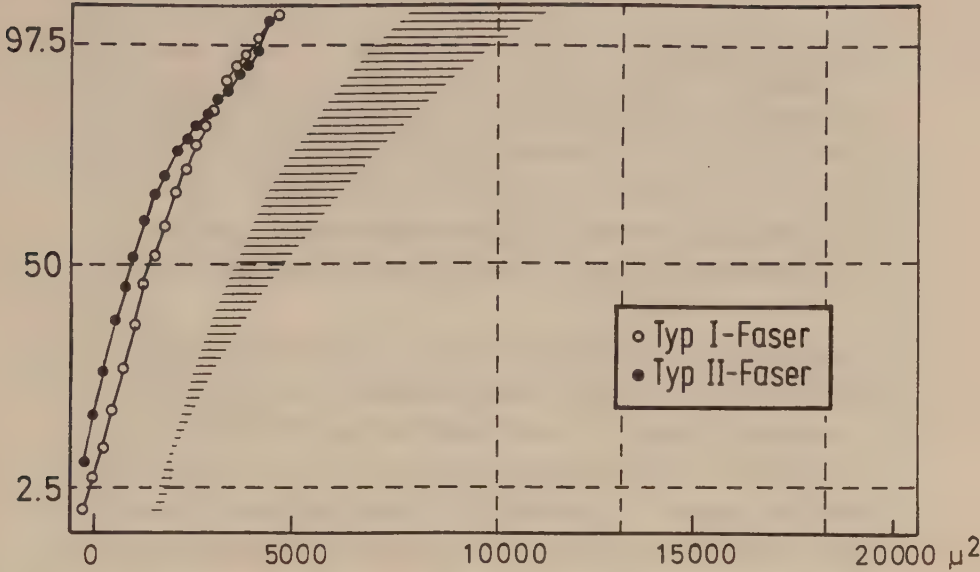


Orcein 100 x: Hypersensitivitätsangiitis. Erhebliches, knötchenförmig angeordnetes perivaskuläres Infiltrat. Subintimale Verquellungen und Verbreiterung der Media.

Die metrischen Ergebnisse belegen die gemischte Atrophie beider Fasertypen mit stärkerem Befall der Typ II-Fasern, die in der Fläche und dem Umfang stärker abgenommen haben als in der maximalen Projektion, d.h., oft elongiert sind. SA und VK sind nur gering erhöht, lediglich für die Typ II-Faser ergibt sich eine stärkere Zunahme des VK. Diese Verhältnisse macht das Meghistogramm deutlich; die Verteilungskurven der Faserflächen sind mit Betonung der Typ II-Faser nach links verschoben, in der Form aber unauffällig. Durch den Formfaktor werden nur geringe Formvariationen der Typ I-Faser deutlich: Für die Typ II-Faser ist der Mittelwert gering erniedrigt, die Variationen deutlich erhöht entsprechend der stärkeren Teilnahme am atrophischen Prozeß (polygonale Fasern) und myopathischen Prozeß (abgerundete Fasern). Das Zahlenverhältnis der Fasertypen weicht in zwei Fällen vom normalen ab; hier besteht in der distalen Muskulatur ein ausgeprägteres Vorherrschen der Typ I-Faser (234; 284), ohne daß im histochemischen Bild ein type grouping-Phänomen besteht. Das Endomysium ist mit durchschnittlich 18% deutlich vermehrt.

Zu den Ergebnissen s. Abb. 9.

Polyneuropathie bei obliterierenden $\Sigma\%$ und entzündlichen Gefäßprozessen (n = 12)



Standard-ATPase 100 x:
 Perifaszikulär betonte Atrophie beider Fasertypen.
 Das erhaltene Restparenchym ist ebenfalls verschmälert

n I / n II Int. %		Typ I-Faser				Typ II-Faser			
151 + 72	18 + 4	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert		2056 + 460	182 + 17	741 + 32	67 + 6	1742 + 780	171 + 31	693 + 78	64 + 10
Standard- abweichung		875 + 284	43 + 14	127 + 15	16 + 6	833 + 292	48 + 10	144 + 29	18 + 5
Variations- koeffizient		42 + 8	23 + 6	17 + 3	24 + 7	50 + 14	28 + 7	21 + 5	29 + 8

Abb. 9 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.1.3. Polyneuropathie bei Paraproteindämie

Klinische Verläufe:

Die erste Biopsie wurde einem 47-jährigen Mann entnommen, der unter dem Bild einer schweren Landry'schen Paralyse an einer zentralen Atemlähmung drei Monate nach der Biopsie verstarb. Durch die Autopsie ließ sich ein unreifzelliges Plasmom mit dysglobulinämischer Polyneuropathie histologisch sichern.

Innerhalb eines halben Jahres folgten auf Sensibilitätsstörungen und Schwäche im linken Fuß eine Tetraparese mit asymmetrischen Lähmungen, Atrophien in Armen und Beinen und Reflexverlust. Die Oberflächen- und Tiefensensibilität waren distal- und beinbetont deutlich gestört. Der Patient litt unter brennenden Schmerzen in den Beinen. Weiterhin bestanden trophische Störungen, eine deutliche Verminderung des Sphinctertonus sowie eine Verlangsamung der Pupillenreaktion.

Elektromyographisch ließ sich eine Denervierung der Extremitätenmuskeln und Verlangsamung der NLG nachweisen.

Die Laboruntersuchungen zeigten im Blut neben einer erhöhten BKS und Leukozytenzahl einen Anstieg der IgA- und Alpha 2-Globuline; im Liquor eine Proteinvermehrung auf 3,8 E.n. Kafka im Sinne eines Guillain-Barré-Syndroms.

Die andere Biopsie wurde einem 76-jährigen Mann entnommen, der wenige Wochen vor der Aufnahme in die Klinik eine Muskelschwäche und Dysästhesien bemerkte. Klinisch zeigte sich bei dem Patienten, der sich in mäßigem Allgemeinzustand befand, eine symmetrisch ausgeprägte, deutliche Parese besonders der Fuß- und Zehenheber. Die Beinreflexe waren nicht auslösbar, die Sensibilität erschien distal abgeschwächt. Dysästhesien bestanden in Unterarmen und Händen.

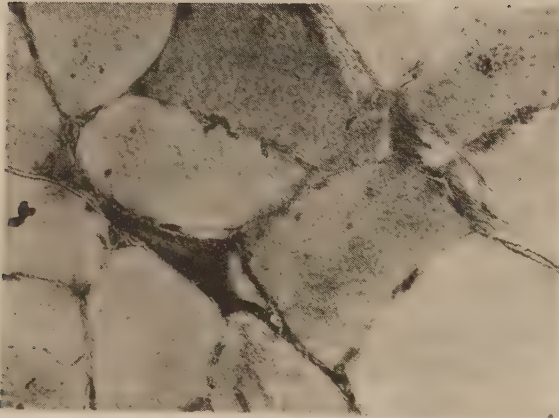
Zeitweise konnten in den Beinen Faszikulationen beobachtet werden. Elektromyographisch ließen sich ein peripher-neurogener Umbau und eine verlangsamte NLG nachweisen. Im Liquor fiel ein erhöhter Eiweißgehalt auf, das Blut zeigte eine monoklonale Ig-g-Gammapathie und Leukozytose.

Die Histologie zeigt in beiden Fällen in der Übersicht eine Vermehrung des perimysialen Bindegewebs und geringe Vakuolfettinlagerung.

Im Querschnitt besteht das typische Bild einer disseminierten bzw. in kleinen Grüppchen zusammengeordneten Atrophie beider Fasertypen, die das ganze Parenchym durchsetzt (Abb. 11). Die leicht bis mittelstark atrophischen, deutlich polygonalen Fasern haben oft strukturell veränderte Kerne. Daneben finden sich auch hier Hinweise auf degenerative und regenerative Veränderungen im Muskelparenchym. Diese sind jedoch in der Regel nicht so deutlich ausgeprägt wie bei den vorher beschriebenen vasculären PN. Zusätzlich ist das Restparenchym im Sinne einer Inaktivitätsatrophie verschmächtigt.

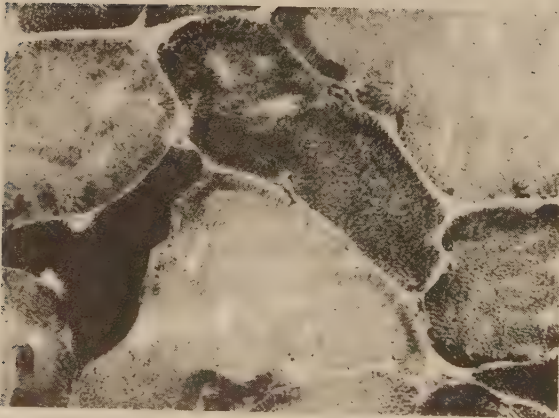
Als enzymhistochemische Besonderheiten fallen gelegentlich target fibers und sog. small angular fibers (Abb. 10) auf. In den besonders scharf polygonalen small angular fibers ist das reziproke Enzymverhalten verlorengegangen; d.h., Fasern mit einer besonders starken ATPase-Reaktion vom Typ II zeigen, wie sonst die Typ I-Fasern, auch hohe oxydative Enzymaktivitäten.

Nur selten werden Gefäßveränderungen oder Infiltrate angetroffen.



PAS 400 x:

Intensive Reaktion einer
small angular fiber, die
nach der ATPase-Reaktion
dem Typ II angehört.



NADH-Reduktase 400 x:

Stark erhöhte Enzymaktivitäten
in der Typ II-Faser.

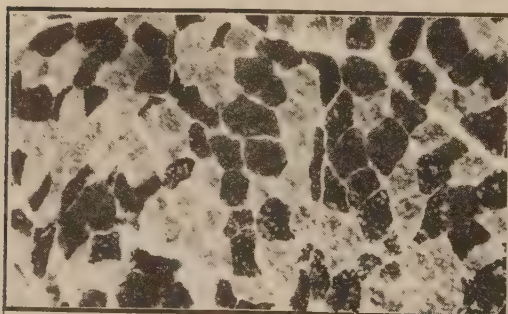
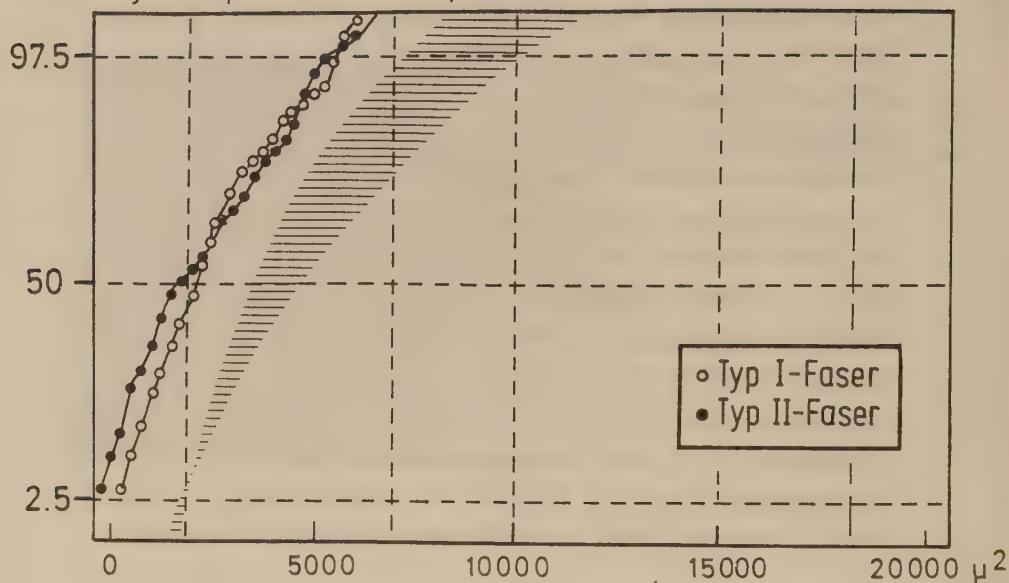
Abb. 10 Sog. small angular fibers. Besonders scharf polygonal konfigurierte, meßtechnisch atrophische Fasern, die nach der Standard-ATPase-Reaktion beiden histochemisch differenzierbaren Fasertypen angehören.

Während entsprechend dem normalen Verhalten die Typ II-Fasern in der PAS-Reaktion intensiver gefärbt sind, lassen sie, wie sonst die Typ I-Fasern, stark erhöhte oxydative Enzymaktivitäten erkennen.

Die gemischte Atrophie beider Fasertypen kommt in den metrischen Werten deutlich zum Ausdruck: Entsprechend der Zunahme vermehrt polygonaler Fasern weicht der Mittelwert für die Fläche deutlich stärker vom Normalkollektiv ab, als die Werte für Umfang und maximale Projektion. SA und VK sind leicht erhöht, lediglich der VK für die Typ II-Faser liegt überhalb des doppelten Normalwertes. Das Megahistogramm macht die Verschiebung der Faserflächen zu kleineren Werten hin für beide Fasertypen deutlich; die Typ I-Faser ist annähernd normal verteilt, die Typ II-Faser weist eine angedeutet bimodale Verteilung auf. Der Formfaktor liegt für die Typ II-Faser unterhalb der Norm, der Variationskoeffizient ist deutlich erhöht. Dem entspricht der hohe Prozentsatz vermehrt polygonaler Fasern neben abgerundeten Fasern. Das Zahlenverhältnis der Fasertypen entspricht der Norm. Das Interstitium ist im Verhältnis zur Gesamtfläche des Muskelquerschnitts stark vermehrt.

Diese Ergebnisse sind in Abb. 11 dargestellt.

% Polyneuropathie bei Paraproteinämie (n=2)



Standard-ATPase 100 x:
 Meßtechnisch deutliche
 Atrophie beider Faser-
 typen, allerdings wechsell-
 enden Schweregrades

n I / n II		Typ I-Faser				Typ II-Faser			
121 ± 23	22 ± 4	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert		2652 ± 419	213 ± 6	712 ± 54	78 ± 0	2393 ± 1080	214 ± 59	611 ± 51	80 ± 16
Standard- abweichung		1119 ± 508	49 ± 12	134 ± 1	19 ± 3	1224 ± 487	63 ± 8	155 ± 11	26 ± 6
Variations- koeffizient		41 ± 13	23 ± 5	19 ± 1	24 ± 3	51 ± 3	29 ± 1	25 ± 3	32 ± 1

Abb. 11 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.2. Peripher bedingte Muskelatrophien mit vermehrten Kalibervariationen

Nach dem metrisch dominierenden Gewebssyndrom muß man zwischen Neuro- pathien ohne Veränderung der mittleren Faserfläche und solchen mit dominierender Hypertrophie unterscheiden.

3.1.2.1. Polyneuropathien mit normaler mittlerer Faserfläche

3.1.2.1.1. Polyneuropathie bei exogener Vergiftung

Bei vier Patienten bestand ein langjähriger Medikamentenmißbrauch (Phenacetin, Propyphenazon und Acetylsalycilsäure/ Methaqualon/ versch. Analgetika und Imipramin/Barbiturate und Analgetika). In einem Fall konnte der Nachweis einer Intoxikation durch Furfurol und Solventret geführt werden.

Die klinische Untersuchung deckte nur selten geringgradige Muskel- atrophien an den Beinen auf. Die Patienten bemerkten seit höchstens einem halben Jahr einen Kraftverlust. Die Schwäche erinnerte bei den Patienten mit Barbituratmißbrauch in ihrem Verteilungstyp an eine disseminierte Neuropathie, die jedoch besonders die Beckengürtel- und Schultermuskulatur beidseits betraf. Bei dem Patienten mit Imipraminmißbrauch standen die motorischen Störungen im Vordergrund: Die leicht asymmetrische Parese stieg von den distalen unteren Extremitäten auf. Den muskulären Symptomen gingen Reflexausfälle und deutliche Sensibilitätsstörungen sowie lebhaftige Dysästhesien voraus, die vorwiegend die Beine und diese besonders distal betrafen. Diese waren auch bei der Vergiftung mit Analgetika und Furfurol/Solventret führend.

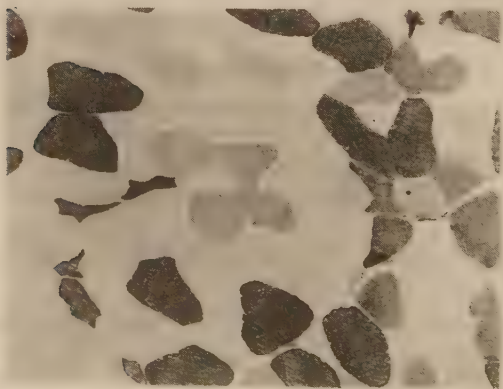
Typisch für den Verlauf war ein schleichender Beginn und eine zögernde Rückbildungstendenz der neurologischen Symptomatik.

Gelegentlich zeigte das EMG ein Myopathie-Muster, d.h. eine Lichtung, verkürzte Aktionspotentiale und geringere Amplituden. Neben einer

Denervierung fanden sich ansonsten auch Hinweise auf eine Re-innervation (verlängerte Dauer und vergrößerte Amplitude). Die NLG war oft deutlich verzögert.

Eine interstitielle Nephritis wurde bei einem Patienten mit Phenacetinmißbrauch diagnostiziert.

Die Histologie zeigt ähnliche Veränderungen, wie sie bei der im folgenden zu besprechenden PN mit dominierender Hypertrophie zu finden sind, die hier jedoch weniger deutlich hervortreten und weitgehend auf die Typ II-Fasern beschränkt bleiben (Abb. 12, 13). Neben einzelnen neurogen-atrophischen Fasern, die sich auch als small angular fibers darstellen, sieht man immer wieder Hinweise auf eine Regenerationstendenz von Muskelzellen. Einzelne Muskelfasern sind degeneriert; hierbei fallen besonders zentrale Fibrillendegenerationen auf. Fasernekrosen kommen nicht vor. Bei pathologischen Kalibervariationen steht vor allem die Hypertrophietendenz der Typ II-Fasern im Vordergrund. Das strukturell unauffällige Restparenchym zeigt eine mäßige Anpassungshypertrophie. Enzymhistochemisch fallen pathologische Gruppenbildungen, und ab und an ein type grouping-Phänomen (s. Abb. 13) auf. Immer wieder sind einzelne Fasern aufgrund der Standard-ATPase-Reaktion den sog. Intermediärfasern zuzuordnen (Abb. 12). Target fibers kommen in zwei Präparaten vor.

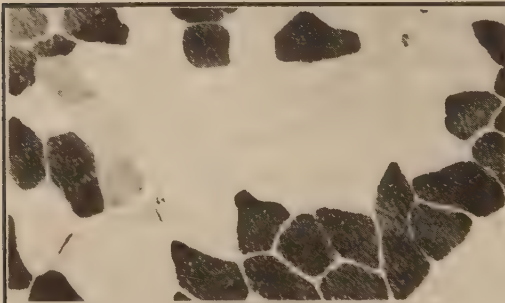
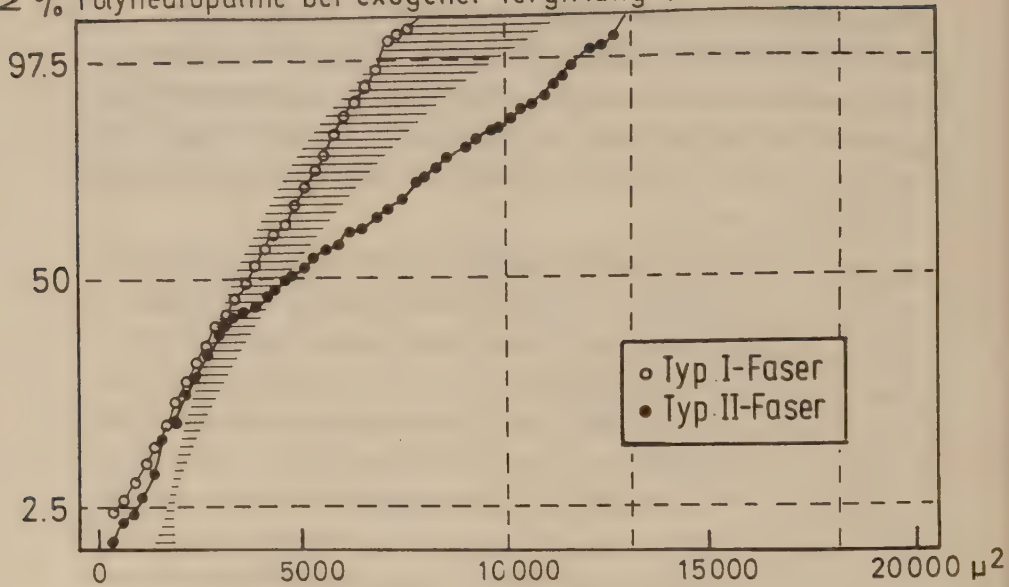


Standard-ATPase 100 x:
Sog. Intermediärfasern, die eine mittlere Reaktionsintensität zeigen, und sog. small angular fibers.

Abb. 12 Polyneuropathie bei Analgetikamißbrauch.

Entsprechend dem visuellen Eindruck sind auch die metrischen Werte und das Megahistogramm durch deutliche Kalibervariationen gekennzeichnet. Die Flächenverteilung zeigt neben einer diskreten Atrophie eine mäßige, breit gestreute Hypertrophie der Typ II-Faser, während die Typ I-Faser nur eine leichte Streuung um den Normbereich aufweist. (s. Abb 13).

Der Formfaktor liegt für die Typ II-Faser im unteren Normbereich. SA und VK sind für beide Fasertypen leicht erhöht, entsprechend dem geringen Prozentsatz leicht atrophischer (weniger gefüllter) und hypertrophierter (stärker gefüllter) Fasern. Eine signifikante Zunahme des Interstitiums kann nicht nachgewiesen werden. Das Zahlenverhältnis der Muskelfasern entspricht in drei Fällen der Norm. In einem Fall mit einem type grouping-Phänomen sind in der distalen Muskulatur mehr Typ I-Fasern vertreten, als es dem Normalkollektiv entspricht (Zahlenverhältnis 435). In einem zweiten Fall überwiegt die Typ I-Faser nur gering (253). Ansonsten liegen die Typ I-Fasern zahlenmäßig im oberen Normbereich.

Σ % Polyneuropathie bei exogener Vergiftung (n=5)


Standard-ATPase 100 x:
Dominierende Hypertrophie
der Typ II-Fasern bei ver-
stärkten Kalibervariatio-
nen. Sog. type grouping-
Phänomen der Typ I-Fasern.

n I / n II		Int. %		Typ I-Faser				Typ II-Faser			
218 ± 140	11 ± 4			Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert				3725 ± 1017	250 ± 40	720 ± 48	92 ± 11	5646 ± 2038	310 ± 60	682 ± 34	112 ± 17
Standard- abweichung				1323 ± 319	54 ± 13	122 ± 14	22 ± 4	2429 ± 1131	79 ± 28	127 ± 24	30 ± 9
Variations- koeffizient				36 ± 7	22 ± 6	17 ± 2	23 ± 8	42 ± 10	25 ± 6	18 ± 2	27 ± 5

Abb. 13 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.2.1.2. Polyneuropathie bei Friedreich'scher Ataxie

Die meisten Patienten waren zum Zeitpunkt der Biopsie zwischen 20 und 37 Jahre alt. Eine positive Familienanamnese lag in drei Fällen vor.

Die klinisch-neurologische Untersuchung deckte entsprechend den affizierten Systemen drei Gruppen von Symptomen auf: Cerebelläre Zeichen mit Ataxie, Nystagmus und skandierender Sprache; Sensibilitätsstörungen vom Hinterstrangtyp mit spinalen Ataxien sowie (seltener) spastische Paresen mit Pyramidenbahnzeichen. Häufig fand sich der typische "Friedreich-Fuß". Die Mitbeteiligung peripherer Nerven war im Gegensatz zu den Strangaffektionen weniger prominent und wurde klinisch erst später manifest: Muskelatrophien wurden nur bei drei Patienten an den Waden deutlich. Die Muskelschwäche stellte sich ganz allmählich ein. Vor allem war die distale Beinmuskulatur beidseits betroffen, im weiteren Verlauf auch proximale Muskelgruppen. Die Eigenreflexe waren nicht auslösbar. Oft blieben jedoch die Sensibilitätsstörungen dominieren, welche die distalen unteren Extremitäten betrafen.

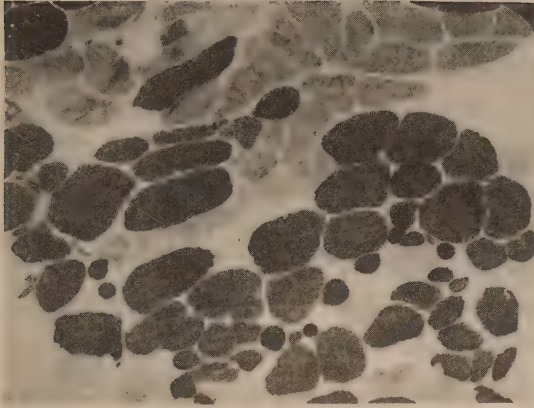
Die elektromyographischen Befunde zeigten eine chronische Denervierung, Reinnervation und auch myopathische Veränderungen. Die NLG war bei der Hälfte der Patienten verlangsamt.

Histologisch lassen sich mit konventionellen Färbungen nur geringe Abweichungen vom normalen Muskelbefund nachweisen. Der größte Teil der Muskelfasern erscheint besonders groß, die Form und Kalibervariationen sind verstärkt, die Zellen selbst aber strukturell unauffällig. Deutlicher treten die Veränderungen durch die Hinzunahme enzymhistochemischer Präparate hervor: Einzelne Fasern, die vor allem dem Typ II zugehören, unterliegen einer fortgeschrittenen neurogenen Atrophie; sie zeigen oft eine Kernpyknose. Daneben sieht man Fasern mit Zeichen der Regeneration: Sie sind stärker abgerundet, die Kaliber sind unterschiedlich groß, die Kerne erscheinen vermehrt, aktiviert und liegen

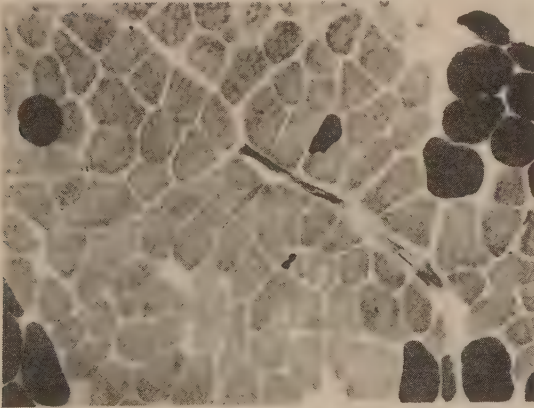
im Zentrum der Muskelfaser. Besonders am Rand der Faszikel sind diese nicht immer eindeutig von myopathischen Veränderungen abzugrenzen (Abb. 14).

Sog. small angular fibers, die auf eine stärkere Progredienz der Dener-
vierung hinweisen könnten, werden nur sehr selten gesehen. Degenerative
Veränderungen im Restparenchym sind selten, jedoch sieht man in Präparaten
mit einer quantitativ stärkeren Atrophie der Typ II-Fasern sog. target
fibers.

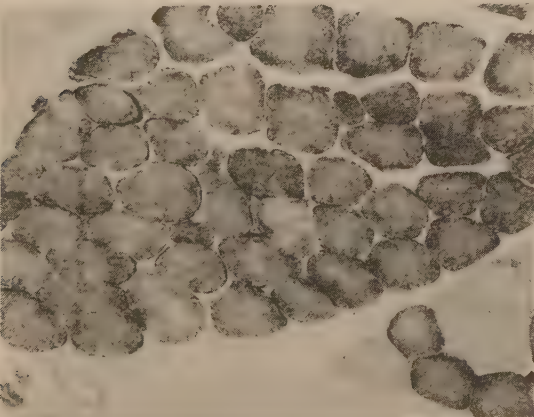
In allen Präparaten lassen sich in der ATPase-Reaktion pathologische
Gruppenbildungen, bzw. ein type grouping-Phänomen, darstellen. Dieses
ist der auffälligste myopathologische Befund (Abb. 14, 15). Im Gegensatz
zu den nukleären Atrophien sind in diesen Bereichen oxydative Enzym-
aktivitäten immer reziprok erhalten.



Standard-ATPase 100 x:
Regenerierende Muskelfasern
am Faszikelrand erinnern an
myopathische Veränderungen.



Standard-ATPase 100 x:
Großflächiges type grouping-
Phänomen der Typ I-Fasern.

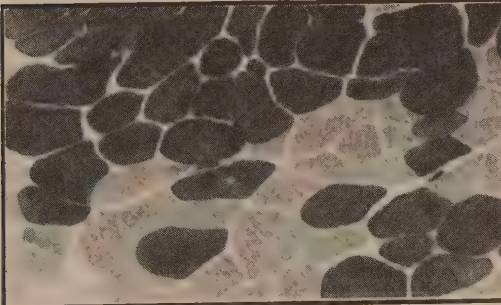
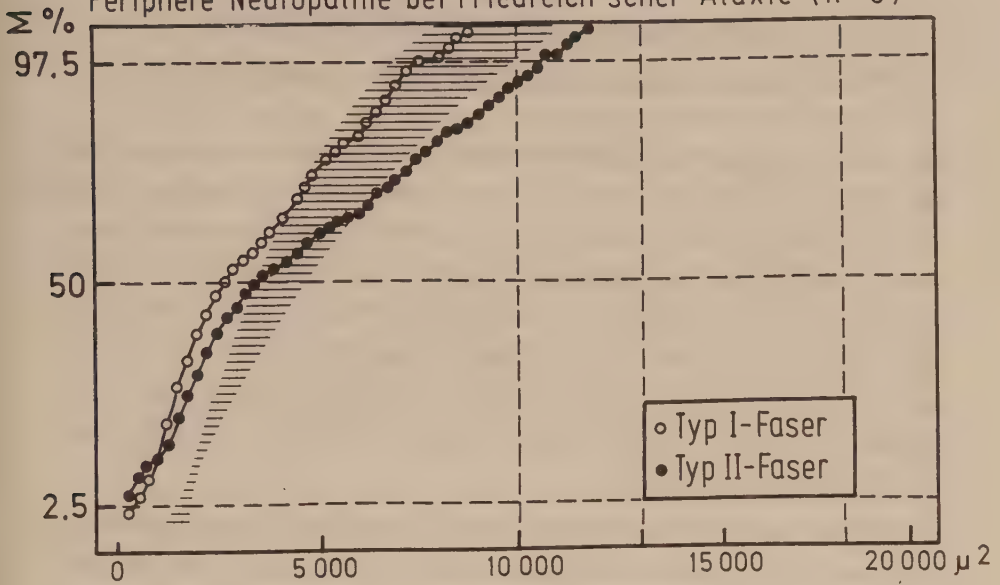


NADH-Reduktase 100 x:
Unauffällige, starke Reaktions-
intensität der Typ I-Fasern.
Type grouping-Phänomen.

Alle metrischen Ergebnisse zeigen Mittelwerte im Normbereich, während VK und SA leicht erhöht sind, entsprechend den gering vermehrten Form- und Kaliberschwankungen. Im Megahistogramm wird für beide Fasertypen eine Tendenz sowohl zur Atrophie als auch zur Hypertrophie deutlich. Der Anteil des Interstitiums ist in der Regel nicht wesentlich erhöht. Das Zahlenverhältnis der Fasertypen entspricht nicht immer der Norm. Die Typ I-Fasern dreier Präparate aus der distalen Muskulatur überwiegen besonders stark (Typ I/Typ II: 229, 280, 302). Obwohl manchmal ein type grouping-Phänomen besonders der Typ II-Fasern vorhanden ist, sind die Typ I-Fasern auch in der proximalen Muskulatur vermehrt (bis 821).

Eine Übersicht der morphologischen und myometrischen Befunde gibt Abb. 15.

Periphere Neuropathie bei Friedreich'scher Ataxie (n=8)



Standard-ATPase 100 x:
Verstärkte Kalibervariationen.
Vergrößerte motorische
Einheiten.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

244 ± 246	11 ± 5	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert		3671 ± 1623	238 ± 53	750 ± 61	85 ± 18	4579 ± 1813	265 ± 54	731 ± 57	96 ± 19
Standard- abweichung		1475 ± 782	57 ± 20	115 ± 20	21 ± 7	2237 ± 1075	78 ± 29	127 ± 42	28 ± 10
Variations- koeffizient		39 ± 6	24 ± 6	15 ± 4	25 ± 6	48 ± 12	29 ± 8	18 ± 8	29 ± 7

μ^2
bzw.
 μ

Abb. 15 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.2.2. Polyneuropathien mit dominierender Hypertrophie

3.1.2.2.1. Sensibel betonte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus

Nach dem klinischen Bild gehörten diese Fälle dem symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp an, so daß man von einem sensiblen Kernsyndrom sprechen kann. Muskelatrophien bestanden nicht, doch litten die Patienten unter einer langjährigen, symmetrischen, distal- und beinbetonten Muskelschwäche. Unter den Symptomen waren Reflexausfälle an den Beinen und eine strumpf- oder auch handschuhförmige Abschwächung der Tiefen- und auch der Oberflächensensibilität lange Zeit führend. Gelegentlich bestanden sensible Reizerscheinungen. Vasomotorisch-trophische Störungen stellten sich in 4 Fällen ein.

Im EMG ließ sich ein chronisch-neurogener Umbau, ohne starke Progredienz und wesentliche pathologische Spontanaktivität, nachweisen. Die NLG war in der Hälfte der Fälle deutlich herabgesetzt. In allen Fällen bestand eine diabetische Stoffwechsellage, jedoch nur dreimal ein gesicherter manifester Diabetes mellitus. Gelegentlich fand man eine unspezifische BKS-Erhöhung, bzw. eine Leukozytose.

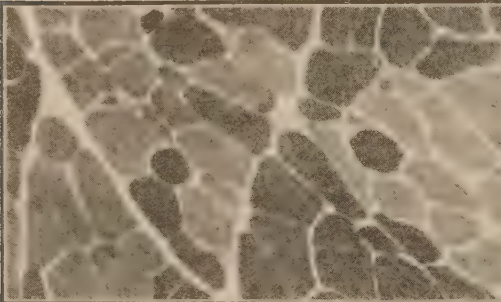
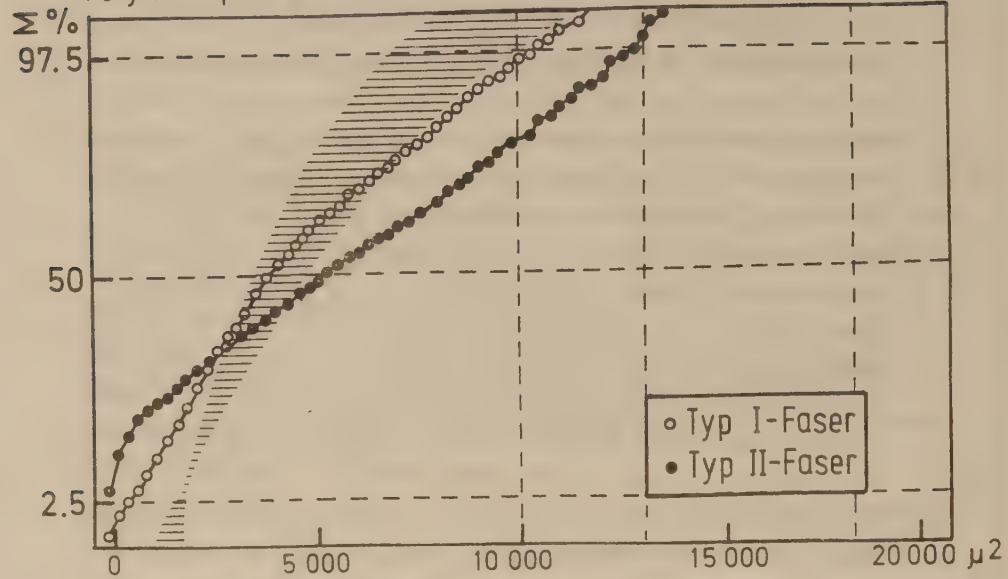
Histologisch besteht in der Übersicht eine manchmal herdförmige Betonung des perimysialen Bindegewebes im Verein mit diskreten, interfaszikulären Einlagerungen von Vakutfett. Vereinzelt, bzw. höchstens in kleinsten Grüppchen angeordnet, sieht man unterschiedlich stark atrophiierte Muskelfasern-besonders vom Typ II: Viele dieser Fasern nähern sich der terminalen Atrophie: Die Kerne haben oft eine tigroide Chromatinstruktur, oder sind pyknotisch verklumpt. Das Gros der übrigen Muskelfasern ist mäßig hypertrophiert, ansonsten jedoch strukturell weitgehend unauffällig (Abb. 16). Lediglich einige Typ I- und Typ II-Fasern haben Kennzeichen der Regeneration, die mit einer herdförmigen "Begleitmyopathie" verwechselt werden können: Diese Fasern zeigen vermehrte Kalibervariationen, sind eher abgerundet; die oft vermehrten Kerne sind aktiviert (mit vesikulärem Kern und prominenten Nukleolen) und liegen zentral. Auch Faserspaltungen können auf eine Regeneration hinweisen,

ebenso einzelne Fasern mit am Rande liegenden, kleinen runden abgespaltenen Anteilen, die Regeneraten aus Satellitenzellen entsprechen dürften. Denkbar ist, daß der Eindruck der Faserspaltungen durch die mitotische Teilung von diesen Satellitenzellen entsteht. Die regenerierenden Fasern haben oft ein basophiles Sarkoplasma. Weiterhin liegen die Typ I- und Typ II-Fasern in pathologischen Gruppen oder größeren Parenchymverbänden zusammen. Bei 6 Präparaten kann man von einem type grouping-Phänomen sprechen, da mehr als 13 Fasern einheitlich einem histochemischen Typ angehören. Wenige Fasern sind degeneriert, ebenso sind Fasernekrosen sehr selten. Dennoch finden sich neben den Zeichen einer Regeneration auch solche einer Degeneration. Die Gefäßveränderungen bleiben ohne nennenswerte Auswirkungen auf das Parenchym. Sie bestehen vor allem aus Intimaproliferationen, selten aus kleinen wandadhärenten Thromben. Im Interstitium finden sich nur ab und an kleinste Rundzellinfiltrate.

Enzymhistochemisch lassen sich häufig target fibers, aber keine small angular fibers darstellen.

In den metrischen Ergebnissen belegen besonders die mittlere Fläche, aber auch der Umfang und die maximale Projektion eine gemischte Hypertrophie, die vor allem die Typ I-Faser betrifft. SA und VK sind für die Typ II-Faser stärker erhöht (bis zur dreifachen Norm), im Megahistogramm wird die breite Streuung der Typ II-Faser, besonders in den hypertrophischen Bereich, sowie eine starke Hypertrophie der Typ I-Faser deutlich (Abb. 16). Die geringe Erniedrigung des Formfaktors für die Typ II-Faser mit mäßiger Erhöhung des VK weist auf einen geringen Prozentsatz vermehrt polygonaler neben hauptsächlich abgerundeten Fasern hin. Die Typ I-Faser zeigt lediglich eine geringe Erhöhung von SA und VK, diese Fasern haben eher eine regelrechte Form. Das Zahlenverhältnis der Fasertypen entspricht meist der Entnahmestelle; in Fällen mit einem type grouping-Phänomen geht das Überwiegen der Typ I-Faser in der distalen Muskulatur über den Normalbereich hinaus. Das Interstitium zeigt im Mittel eine unwesentliche Zunahme um 3% der Faszikelfläche. Die Ergebnisse sind in Abb. 16 zusammengefaßt.

Sensibel betonte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus (n = 8)



Standard-ATPase 100 x:
Dominierende Hypertrophie
beider Fasertypen bei
vermehrten Kalibervariatio-
nen. Type grouping-Phänomen
der Typ I- und Typ II-
Fasern.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	151 ± 68	12 ± 4	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			4899 ± 1622	282 ± 49	738 ± 39	104 ± 19	5899 ± 1335	305 ± 42	709 ± 27	111 ± 17
Standard- abweichung			1974 ± 685	67 ± 17	117 ± 16	27 ± 8	3414 ± 771	108 ± 22	134 ± 12	40 ± 10
Variations- koeffizient			40 ± 7	24 ± 4	16 ± 3	26 ± 4	58 ± 8	36 ± 6	19 ± 2	36 ± 7

μ^2
bzw.
 μ

Abb. 16 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.2.2.2. Sensibel betonte Polyneuropathie bei chronischem Alkoholabusus

Das klinische Bild war dem der oben besprochenen diabetischen PN sehr ähnlich: In der Regel entsprach es dem chronischen, symmetrisch-sensibel betonten Manifestationstyp. Muskelatrophien fehlten; seit bis zu 10 Jahren war die grobe Kraft zunehmend mäßig reduziert. Fast immer war die Symptomatik von Reflexausfällen und Sensibilitätsstörungen geprägt. Zuerst kam es zum Erlöschen der Achillessehnenreflexe, später auch der Patellarsehnenreflexe. Die Armreflexe waren auslösbar. Die Störung der Tiefensensibilität stand gegenüber der Oberflächensensibilität im Vordergrund. Die klinische Symptomatik war durchweg distal und an der unteren Extremität betont. Sensible oder motorische Reizerscheinungen wurden nicht angegeben.

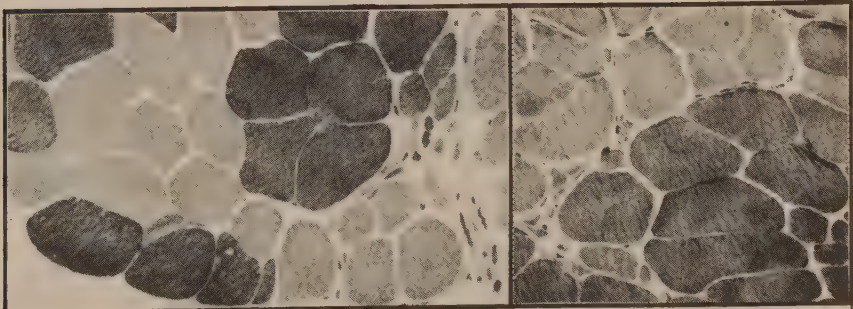
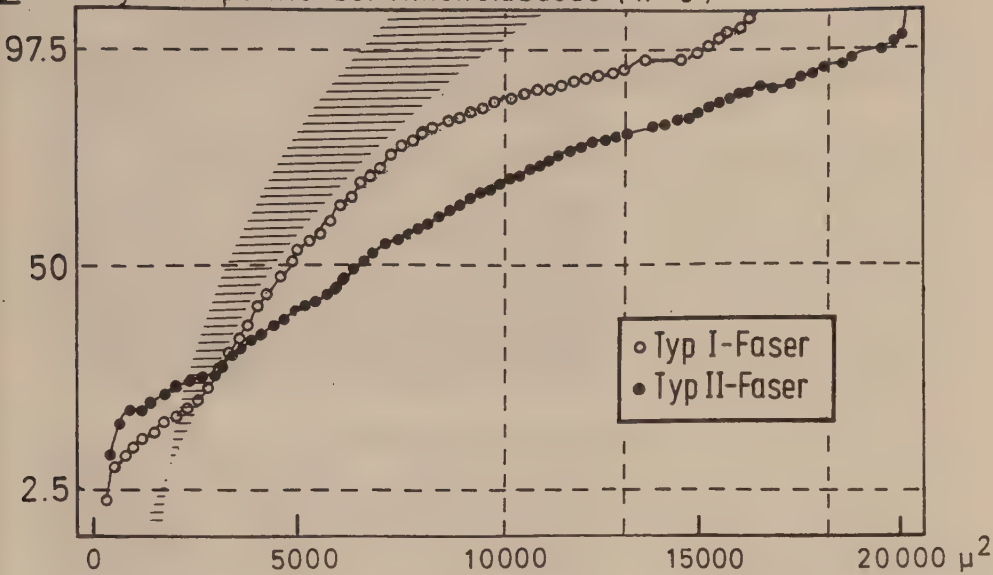
Neben den bei der diabetischen PN erwähnten EMG-Befunden fanden sich hier auch myopathische EMG-Muster. Die NLG war oft normal.

Das histologische Bild zeigt keinen wesentlichen Umbau des Muskels. Allenfalls ist das perimysiale Bindegewebe herdförmig betont, und interfaszikulär etwas Vakutfett eingelagert. Im Gewebsmuster ist die Hypertrophie von Typ I- und Typ II-Fasern dominierend. Enzymhistochemisch kann man vergrößerte motorische Einheiten nachweisen (Abb. 17), d.h. pathologische Gruppenbildungen bzw. ein type grouping-Phänomen. Zwischen den hypertrophierten Fasern liegen Muskelfasern, die eine weit vorgeschrittene Atrophie zeigen. Hin und wieder durchziehen sie in "Straßen" das Parenchym. Sie gehören vor allem dem Typ II an. Die Kerne sind oft pyknotisch, aber nicht vermehrt. Nur selten weisen small angular fibers auf eine weitere Progredienz hin. Wie in der oben besprochenen Histologie der diabetischen PN findet man hier qualitativ gleichartige, quantitativ jedoch geringere Hinweise auf eine Regeneration von Muskelfasern. Im nicht denervierten Restparenchym zeigen Typ I-Fasern Veränderungen der zentralen Fibrillenregionen im Sinne eines target-Phänomens.

Die myometrische Untersuchung der Präparate belegt eine gemischte Hypertrophie beider Fasertypen mit starker Zunahme der Typ II-Faserfläche bei geringerer Zunahme des Umfangs und der maximalen Projektion: Dies spricht für eine vermehrte "Füllung" der Typ II-Faser. SA und VK sind für die Typ II-Faser stärker (bis zur dreifachen Norm) als für die Typ I-Faser erhöht. Das Megahistogramm macht neben der diskreten, Typ II-betonten Atrophie die stärkere, ebenfalls Typ II-betonte Hypertrophie deutlich (Abb. 17). Der Formfaktor liegt für beide Fasertypen im unteren Normbereich und weist nur auf leichte Formschwankungen, insbesondere der Typ I-Faser, hin. Entsprechend der Entnahme aus der distalen Muskulatur überwiegt die Typ I-Faser. In drei Fällen kann eine Häufung von Typ I-Fasern im Musculus tibialis anterior festgestellt werden (Typ I/Typ II über 254), die über das normale Maß hinausgeht. Das Interstitium zeigt eine geringe Zunahme.

Die Ergebnisse der besprochenen Fälle sind in Abb. 17 wiedergegeben.

Sensibel betonte
 Σ % Polyneuropathie bei Alkoholabusus (n=5)



Standard-ATPase 100 x: Neurogen-atrophische und regenerierende Muskelfasern. Ansonsten deutliche Hypertrophie.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	137 ± 69	12 ± 2	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			5265 ± 1376	294 ± 32	710 ± 46	107 ± 13	7035 ± 1734	331 ± 44	697 ± 25	120 ± 16
Standard- abweichung			2363 ± 1815	76 ± 44	128 ± 52	28 ± 15	3982 ± 2664	114 ± 68	127 ± 30	42 ± 24
Variations- koeffizient			41 ± 20	25 ± 12	18 ± 5	25 ± 11	54 ± 27	35 ± 21	18 ± 5	35 ± 20

μ^2
 bzw.
 μ

Abb. 17 Morphologische und myometrische Befunde

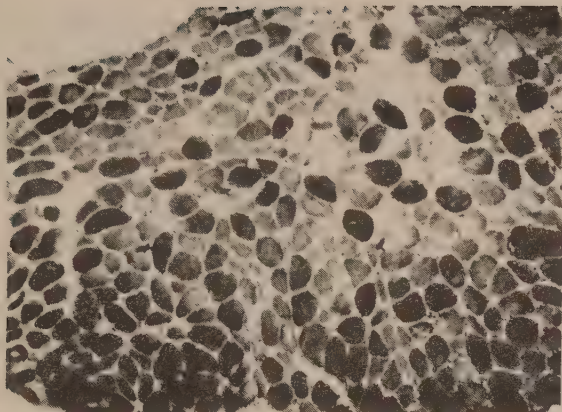
3.1.3. Peripher bedingte Muskelatrophien mit Typ II-Atrophie

3.1.3.1. Motorisch betonte Polyneuropathie bei chronischem Alkoholabusus

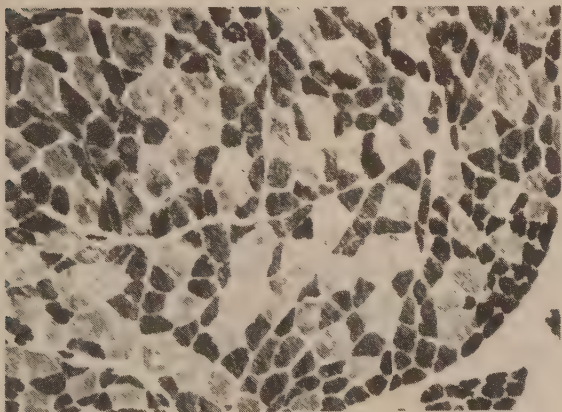
Klinisch bestand bei den Patienten mit jahrelangem Alkoholabusus seit höchstens drei Monaten eine akut aufgetretene Parese, die besonders die Fuß- und Zehenstrecker betraf. Während im allgemeinen noch eine gewisse Restfunktion der Muskulatur vorhanden war, kam es in zwei Fällen kurz vor der Biopsie nach einem Alkoholexzess zu einer totalen Paroparese. ASR und PSR fehlten früh, während die Armreflexe gut auslösbar waren. Bald stellte sich eine Atrophie, vor allem der distalen Beinmuskeln, ein. Strumpfförmige Tiefensensibilitätsstörungen mit Pallhyp- bis -anästhesie sowie Lageempfindungsstörungen bestanden bei allen Patienten; nennenswerte Störungen der Oberflächensensibilität und Dysästhesien waren nur in einigen Fällen objektivierbar.

Das EMG sprach für eine ausgeprägte aktive Denervierung; die NLG war schon früh in allen Fällen stark herabgesetzt.

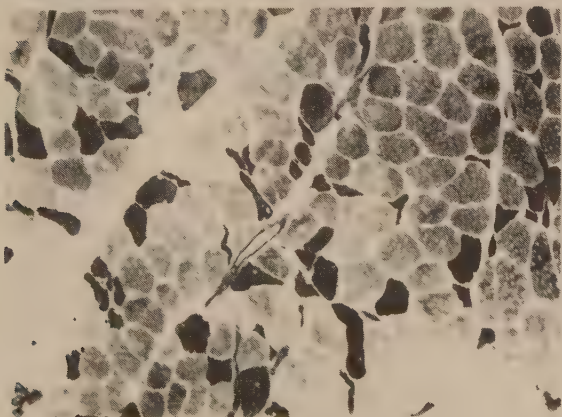
Das mikroskopische Bild zeigt in der Trichrom-Färbung einen regelrechten Aufbau des Muskels (Abb. 18). Erst bei der Darstellung der myofibrillären ATPase sieht man eine disseminierte, bzw. in kleinen Gruppen von vier bis sechs Fasern angeordnete, selektive Typ II-Atrophie, die das ganze Präparat durchzieht (Abb. 18-19). Diese Fasern haben eine vermehrt polygonale Form und sind, besonders am Faszikelrand, deutlich atrophisch. Die subsarkolemmalen Kerne erscheinen relativ vermehrt und haben eine tigroide Chromatinstruktur, bzw. sind bereits pyknotisch verklumpt. Aufgrund der erhöhten oxydativen Enzymaktivitäten lassen sich diese Fasern oft als small angular fibers charakterisieren.



Trichrom 100 x:
Weitgehend normales Ge-
webmuster.



Standard-ATPase 100 x:
Netzförmige Atrophie der
Typ II-Fasern. Typ I-Fasern
sind unauffällig.



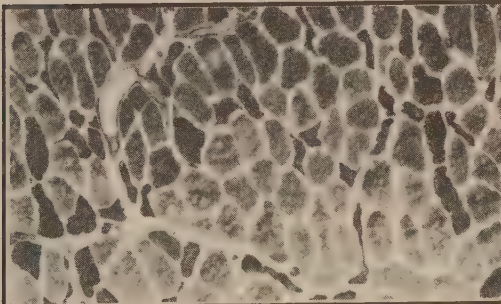
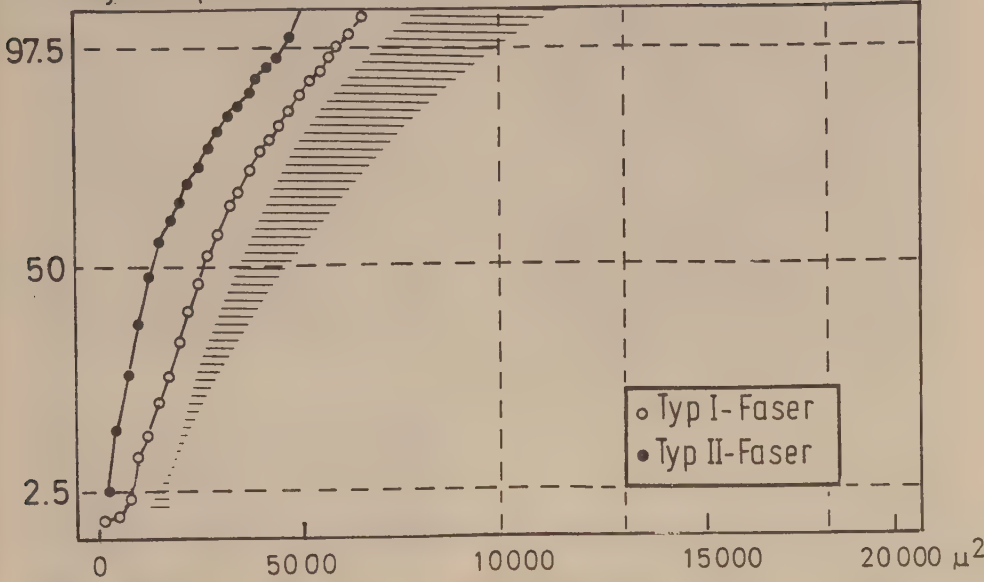
Standard-ATPase 100 x:
Unterschiedlich stark atrophie-
sche Typ II-Fasern. Small
angular fibers.

Das vorwiegend aus Typ I-Fasern bestehende Restparenchym zeigt keine Hypertrophie, kein type grouping-Phänomen, und keine nennenswerten degenerativen Veränderungen. Es scheint jedoch im Sinne einer Inaktivitätsatrophie gering verschmächtigt. Häufig finden sich target fibers und ähnliche zentrale Fibrillendegenerationen.

Die metrischen Ergebnisse bestätigen das histologische Bild: Die Mittelwerte der Fläche, auch des Umfangs und der maximalen Projektion der Typ II-Faser sind weit über den 2 s - Bereich hinaus reduziert. Die VK sind mehr als doppelt so hoch wie im normalen Muskel. Die Typ I-Fasern dagegen liegen größenmäßig im unteren Normbereich und zeigen lediglich gering erhöhte Kaliberschwankungen. Es besteht der Eindruck einer selektiven Typ II-Atrophie. Der Formfaktor für die Typ II-Faser liegt deutlich unterhalb der Norm, der VK ist stark erhöht. Dies deutet auf den starken Prozentsatz vermehrt polygonaler, atrophischer Typ II-Fasern neben einigen abgerundeten Fasern hin. Im Megahistogramm entsprechen die Kalibervariationen der Normalverteilung. Die Summenlinie der Typ II-Faser ist deutlich nach links verschoben (Abb. 19). Entsprechend den Normalwerten überwiegt in der proximalen Muskulatur die Typ II-Faser (in zwei Fällen betont), in der distalen Muskulatur die Typ I-Faser. Der Anteil des Interstitiums ist deutlich auf 17% der Faszikelfläche erhöht.

Die hier beschriebenen Befunde sind in Abb. 19 zusammengefaßt.

Motorisch betonte Σ % Polyneuropathie bei Alkoholabusus (n = 7)



Standard-ATPase 100 x:
Nahezu selektive neurogene
Atrophie der Typ II-Fasern.

n I / n II		Typ I-Faser				Typ II-Faser			
Int. %		Fläche	Umfang	Form-faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form-faktor	maxim. Proj.
128 ± 114	17 ± 4								
Mittelwert		2840 ± 864	214 ± 29	747 ± 44	78 ± 9	1753 ± 546	182 ± 30	623 ± 36	68 ± 13
Standard-abweichung		985 ± 325	42 ± 8	119 ± 15	16 ± 3	1021 ± 410	61 ± 15	156 ± 17	23 ± 7
Variations-koeffizient		34 ± 4	20 ± 3	16 ± 3	21 ± 3	57 ± 15	34 ± 7	25 ± 3	33 ± 8

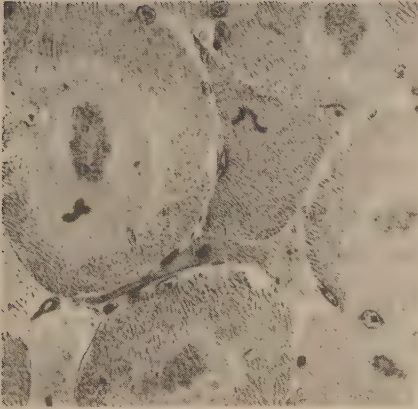
Abb. 19 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.3.2. Polyneuropathie bei akuter intermittierender Porphyrrie

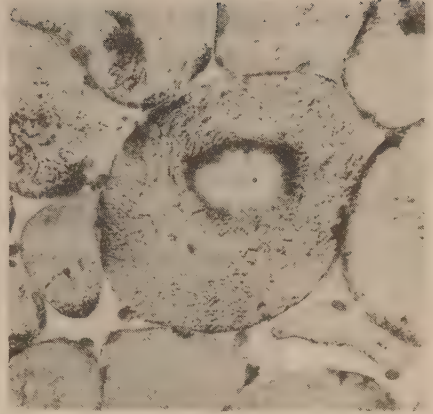
Es handelt sich um die Biopsie aus dem M. tib. ant. eines 28-jährigen Patienten. Neben den abdominalen Symptomen entwickelten sich innerhalb von drei Monaten die neurologisch -klinischen Ausfälle. Diese zeigten sich vor allem in einer rasch zunehmenden Paraparese der Beine. Muskelatrophien konnten noch nicht nachgewiesen werden. Neben einer links- und distal-betonten Schwäche der Extremitäten mit Ausfall der Muskeldehnungsreflexe bestand eine fast vollständige Parese der Fußheber sowie der Armstrecker. Die Sensibilität war gliedabschnittsweise nach distal herabgesetzt. Die Diagnose konnte durch die Ausscheidung der entsprechenden Metabolite Uro- und Koproporphyrin gesichert werden.

Das EMG zeigte eine schwere aktive Denervierung, die motorische NLG konnte nicht mehr bestimmt werden.

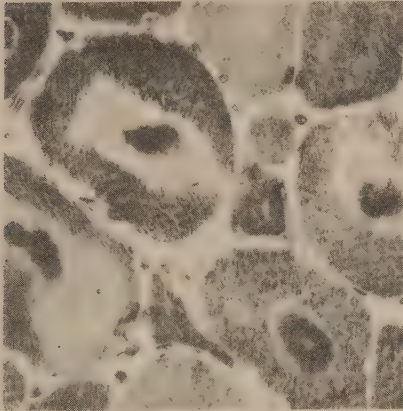
Histologisch besteht lediglich eine geringe Betonung des perimysialen Bindegewebes. Im Querschnitt ist das Gros der Muskelfasern normal groß und regelrecht geformt. Dazwischen eingestreut liegen viele, verschieden stark atrophische Typ II-Fasern, die teils etwas abgerundet, teils stärker polygonal erscheinen (Abb. 21). Die größeren Muskelfasern sind leicht abgerundet; strukturell besteht eine mäßige Aktivierung der Kerne. Auch zentrale Kerne werden angetroffen. Es bestehen zahlreiche target fibers (Abb. 20) und andere zentrale Fibrillendegenerationen, gelegentlich auch vakuoläre Degenerationen. Außer small angular fibers findet man keine weiteren Auffälligkeiten.



HE 400 x

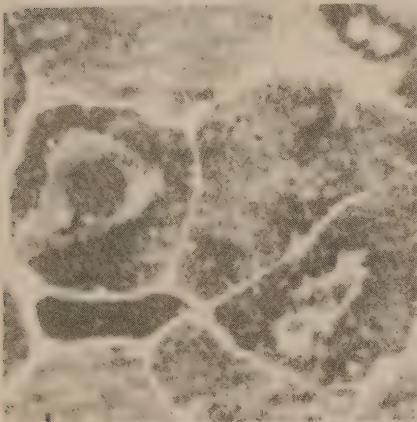


PAS 400 x

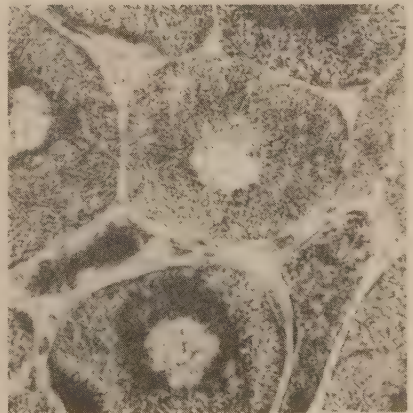


Trichrom 400 x

Abb. 20 Sog. "target fibers".
In Typ I-Fasern bestehen Veränderungen der zentralen Fibrillenregionen. Kokardenartiges Dreischichtphänomen bei der Darstellung der oxydativen Enzyme. Fehlende Reaktion im Zentrum mit den "Schiff"-Reagens. In den anderen Reaktionen (HE, Trichrom, ATPase) reziprokes Dreischichtphänomen.



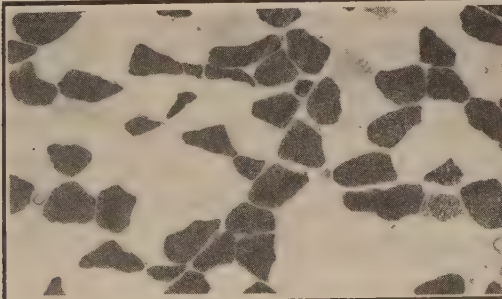
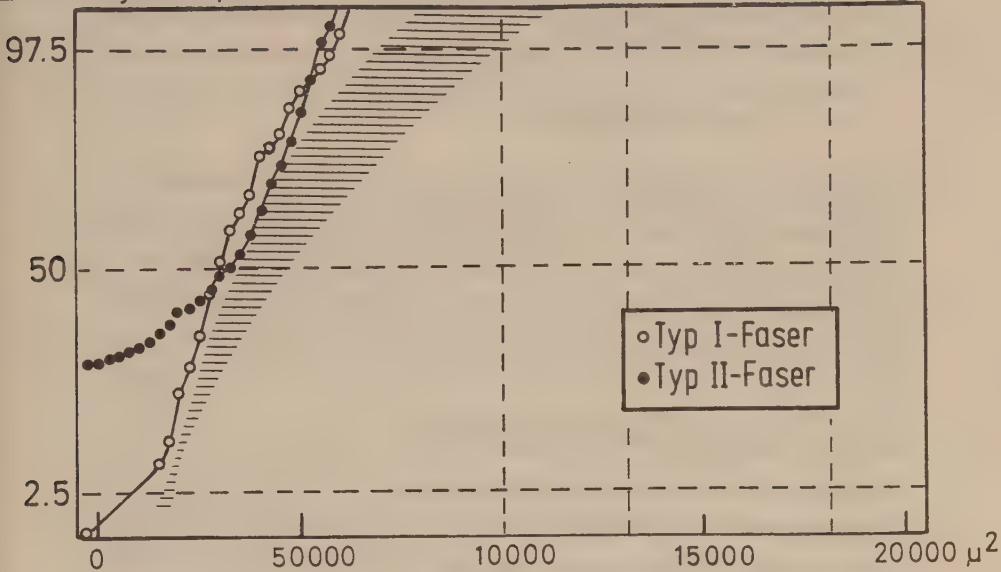
Standard ATPase 400 x



NADH-Reduktase 400 x

Die Messung von Fläche, Umfang und maximaler Projektion zeigt eine nahezu selektive Atrophie der Typ II-Fasern; SA und VK sind über die doppelte Norm erhöht. Im Megahistogramm entspricht, bei ausgehnter Atrophie der Typ II-Fasern, die Größenverteilung der Typ I-Fasern weitgehend der Norm (Abb. 24). Auf geringe Formunregelmäßigkeiten weisen der leicht erhöhte VK und die SA des FF hin. Auffallend ist das zahlenmäßige Überwiegen der Typ II-Faser in der distalen Muskulatur (Typ I/Typ II: 77). Der Anteil des Interstitiums ist erhöht.

Σ % Polyneuropathie bei akuter intermittierender Phosphorie (n=1)



Standard-ATPase 100 x:
Unterschiedlich stark
atrophierte Typ II-Fasern.
Typ I-Fasern weitgehend
unauffällig.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	77	15	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
μ^2	Mittelwert		3557	241	762	85	3069	207	746	75
bzw.	Standard- abweichung		1074	44	110	16	1950	97	139	35
μ	Variations- koeffizient		30	18	14	18	63	47	18	45

Abb. 21 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.4. Peripher bedingte Muskelatrophien mit Typ II- Atrophie und Typ I- Hypertrophie

3.1.4.1. Polyradiculoneuritiden

Anhand der unterschiedlichen Schwerpunkte in der klinischen Symptomatik, die auch in quantitativen Unterschieden in den pathologischen Veränderungen der Muskulatur deutlich werden, muß man eine sensibel betonte Verlaufsform von einer motorisch betonten abgrenzen. Allerdings bestehen Übergänge von der ersteren zur weiteren.

3.1.4.1.1. Sensibel betonte Verlaufsform

Dreimal fand man in der Anamnese unspezifische Infekte der oberen Luftwege oder des Magen-Darm-Traktes als Vorerkrankungen, einmal wurde die PN im Rahmen eines Lupus erythematoses beobachtet. Bei einem Patienten handelte es sich um eine sog. idiopathische Form.

Klinisch bestanden bei keinem Patienten Muskelatrophien. Motorische Ausfälle gingen nicht über leichtere Paresen hinaus. Die Muskelschwäche stieg in der klassischen Weise von den distalen, zumeist unteren, Extremitäten symmetrisch bis in die Beckengürtel- und Schultermuskulatur auf; schließlich griff sie auch auf die Stammuskeln über. Die Reflexe der betroffenen Extremitätenmuskeln konnten vielfach noch ausgelöst werden.

Im Vordergrund standen Sensibilitätsstörungen: Ein oft segmentales Oberflächen- und Tiefensensibilitätsdefizit, und im Beginn sensible Reizerscheinungen und Spontanschmerzen. In einem Fall bot sich ein spinalataktisches Bild. Der Verlauf war chronisch-rezidivierend und erreichte den ersten Höhepunkt etwa nach vier Wochen, während die Biopsie erst nach drei Monaten bis zu einem Jahr entnommen wurde. Die neurologischen Ausfälle gingen auch auf die Hirnnerven über: Im einzelnen wurden eine Fazialisparese, eine Gaumensegelparese und eine Ptosis beobachtet.

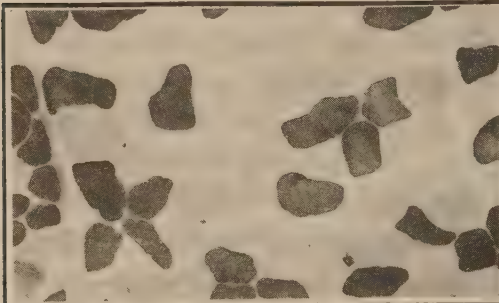
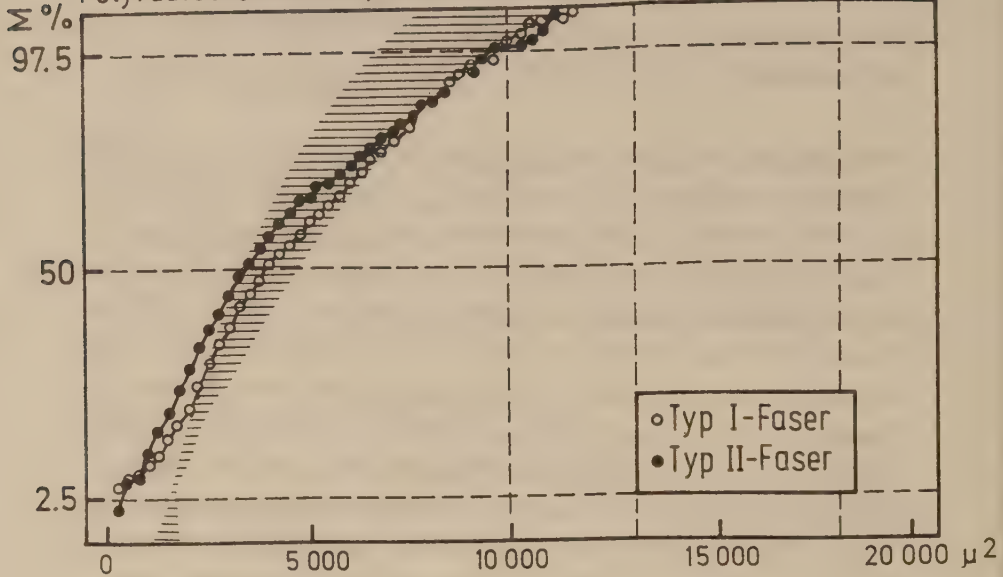
Elektrophysiologisch ließ sich eine deutliche Verminderung der NLG und eine erniedrigte Amplitude der Aktionspotentiale nachweisen. Neben entzündlichen humoralen Allgemeinveränderungen belegten die Laborwerte ein Liquorsyndrom vom Typ Guillain-Barré-Strohl.

Die Histologie erbringt nur spärliche pathologische Befunde: Beide Fasertypen erscheinen oft gleich groß, d.h., die Typ II-Fasern variieren vermehrt in den atrophischen, die Typ I-Fasern in den hypertrophischen Bereich (Abb. 22). Nur einzelne Typ II-Fasern zeigen stärkere neurogen-atrophische Veränderungen und erhöhte oxydative Enzymaktivitäten. Die hypertrophierten Typ I-Fasern sind oft stärker abgerundet, die aktivierten Kerne liegen in der Mitte. Andere Typ I-Fasern, die sog. target fibers entsprechen, sind in zwei Präparaten durch das Fehlen der oxydativen Enzymaktivitäten im Zentrum der Zelle gekennzeichnet, während die Aktivität der ATPase erhalten ist. Im Restparenchym sind keine degenerativen Veränderungen zu sehen.

Fläche, Umfang und maximale Projektion zeigen in den metrischen Ergebnissen nur eine geringe Zunahme der SA und VK für beide Fasertypen. Lediglich der Mittelwert für die Typ II-Faser liegt im leicht atrophischen Bereich. Das Megahistogramm jedoch macht die Atrophietendenz der Typ II-Faser und Hypertrophie der Typ I-Faser deutlich. Der Formfaktor liegt daher für die eher atrophische Typ II-Faser im unteren Normbereich; ansonsten zeigt er keine auffälligen Abweichungen von der Norm. Einmal überwiegt in der proximalen Muskulatur die Typ II-Faser verstärkt (Typ I/Typ II:37), zweimal ist in der distalen Muskulatur die Typ I-Faser besonders stark vertreten (223 bzw. 289). Der Anteil des Interstitiums liegt mit durchschnittlich 14% deutlich über den Normalwerten.

Mittelwerte und Megahistogramm siehe Abb. 22

Polyradiculoneuritis, sensibel betonte Form (n = 5)



Standard-ATPase 100 x:
Tendenz der Typ II-Fasern
zu kleineren Kalibern.
Besonders große Typ I-Fasern
sind abgerundet.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	184 ± 94	14 ± 5	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			4212 ± 1247	254 ± 35	764 ± 31	93 ± 12	4542 ± 1923	277 ± 51	704 ± 85	101 ± 19
Standard- abweichung			1851 ± 1010	64 ± 23	117 ± 16	24 ± 8	1736 ± 539	69 ± 11	115 ± 22	26 ± 4
Variations- koeffizient			44 ± 21	26 ± 10	15 ± 5	26 ± 9	39 ± 4	25 ± 2	17 ± 6	26 ± 2

μ^2
bzw.
 μ

Abb. 22 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.4.1.2. Motorisch betonte Verlaufsform

Drei Fälle waren sog. idiopathische Formen, zwei andere traten postinfektiös auf. Zweimal handelte es sich um eine Myeloradiculopolyneuritis.

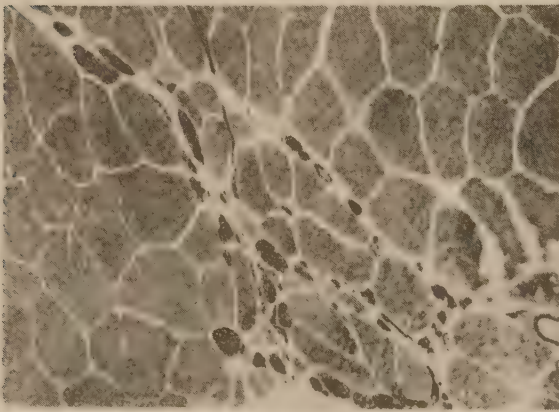
Gegenüber der sonstigen klinischen Verlaufsform derartiger Krankheitsbilder handelte es sich bei diesen Patienten überwiegend um jahrelange, chronisch-rezidivierende Verläufe, die eher gutartig waren und nicht zur Beteiligung von Hirnnerven führten. Der Grund hierfür ist in der Indikationsstellung zur Durchführung einer Muskelbiopsie zu suchen, welche bei typischen Landry'schen Paralysen in der Regel nicht erfolgt.

Im Gegensatz zu den sensibel betonten Formen bestanden an den Extremitäten Muskelatrophien und symmetrische bis leichtasymmetrische, vorwiegend motorische Ausfälle. Die Lähmungen begannen oft in allen Extremitäten zugleich und waren zu Beginn stärker in den distalen unteren Extremitäten lokalisiert, aber auch - zumindest im weiteren Verlauf - proximal vorhanden. Erst spät kam es in diesen Muskeln zu Atrophien. Die Eigenreflexe der betroffenen Muskeln waren erloschen. Man konnte Faszikulieren beobachten. Die Patienten gaben eine leichte Abschwächung der Oberflächen- und meist auch der Tiefensensibilität sowie Dysästhesien besonders in den Händen und Füßen, an. Vereinzelt bestanden neurotrophische Störungen.

Das EMG sprach für eine kombinierte Beteiligung der Radices und des peripheren Nerven, die NLG war stark reduziert. Die Lumbalpunktion deckte ein deutlich erhöhtes Liquoreiweiß im Sinne der albuminocytologischen Dissoziation auf.

Histologisch findet man eine unterschiedlich starke Auflösung der regelrechten Architektur. Mäßig bis stark atrophisierte Fasern - vor allem vom Typ II - liegen einzeln im Parenchym, bilden aber auch immer wieder verschieden große Gruppen bis zu ganzen Feldern (Abb. 23, 24). Diese sind schärfer polygonal oder elongiert, die Kerne

zeigen eine tigroide Chromatinstruktur oder sind pyknotisch. In fortgeschrittenen Fällen sind von terminal atrophischen Fasern nur noch leere, kernhaltige Sarkolemmschläuche übrig. Die oxydativen Enzyme sind oft erhöht. Das Restparenchym besteht aus hypertrophierten Muskelfasern. Hier überwiegt der histochemische Typ I, welcher in der NADH-Reduktase-Reaktion jedoch nicht selten ein Reaktionsverhalten zeigt, wie es sog. Intermediärfasern zukommt. Die Kaliber variieren deutlich, die Fasern sind abgerundet, die Kerne oft aktiviert und zentralständig. De- und regenerative Veränderungen sind selten. Target fibers lassen sich in allen Biopsien nachweisen.



Standard-ATPase 100 x:
Die atrophisierten Fasern
gehören zum Typ II, die
hypertrophierten einheit-
lich zum Typ I.

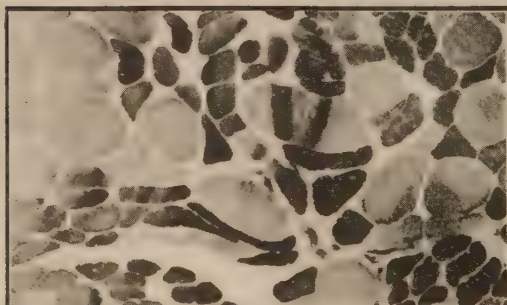
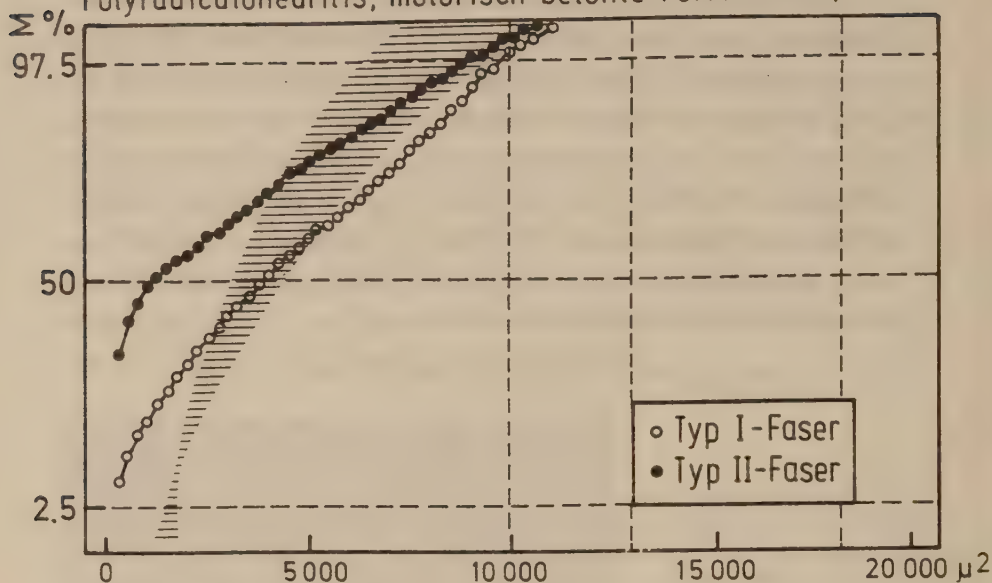
Abb. 23 Motorisch betonte Polyradiculoneuritis

Die histologischen Befunde, insbesondere die Typ II-Atrophie bei Typ I-Hypertrophie, werden durch die metrischen Ergebnisse weiter belegt: Die Typ II-Faser liegt hinsichtlich der Fläche, aber auch des Umfangs und der maximalen Projektion weit im atrophischen Bereich. Diese Fasern scheinen im Vergleich von Fläche, Umfang und maximaler Projektion vermehrt polygonal bzw. abgeflacht. Die Variationskoeffizienten sind bis über die vierfache Norm, die Standardabweichungen gering erhöht. Die Typ I-Faser liegt im Mittel im unteren hypertrophischen Bereich,

SA und VK über der doppelten Norm. Im Megahistogramm werden eine starke Typ II-Atrophie und vermehrte Größenschwankung der Typ-I-Faser besonders deutlich. Dem Nebeneinander von abgerundeten und elongierten, atrophierten Fasern entsprechend ist der Formfaktor besonders für die Typ II-Faser erniedrigt und zeigt einen stark erhöhten VK, neben einer deutlich erhöhten SA für beide Fasertypen. Das Interstitium ist gegenüber dem Parenchym vermehrt. Das Zahlenverhältnis zeigt ein vermehrtes Überwiegen der Typ II-Faser. Besonders ausgeprägt ist es in der distalen Muskulatur zweier Fälle mit felderförmiger Typ II-Atrophie (Typ I/Typ II: 81 bzw. 48).

Zu den morphologischen und myometrischen Befunden siehe Abb. 24.

Polyradiculoneuritis, motorisch betonte Form (n=7)



Standard-ATPase 100 x:
Größere Gruppen atrophierter
Typ II-Fasern liegen zwi-
schen hypertrophierten Typ
I-Fasern.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	82 ± 49	15 ± 8	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			4061 ± 1301	255 ± 48	702 ± 51	95 ± 21	2352 ± 929	184 ± 46	637 ± 73	68 ± 16
Standard- abweichung			2263 ± 753	85 ± 21	136 ± 17	32 ± 10	2314 ± 594	99 ± 22	170 ± 36	36 ± 8
Variations- koeffizient			57 ± 14	34 ± 7	19 ± 3	33 ± 8	115 ± 60	59 ± 25	27 ± 9	58 ± 25

μ^2
bzw.
 μ

Abb. 24 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.4.2. Polyneuropathie bei primärer Amyloidose

Beide Patienten waren Männer. Bei einem Patienten mit entsprechender hereditärer Belastung wurde die Erkrankung in der dritten Dekade manifest, bei einem weiteren sporadischen Fall nach dem 50. Lebensjahr. Die Diagnose wurde histologisch gesichert (Abb. 26).

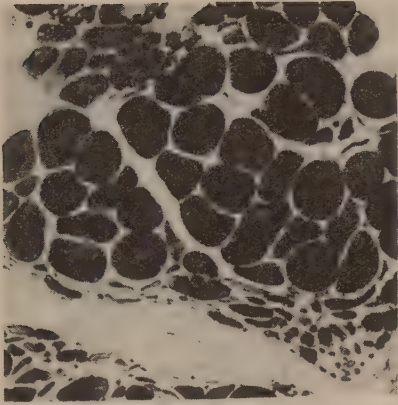
Klinisch gehörten die PN nach dem Ausfallmuster dem symmetrischen Typ an. Sie begannen mit Dysästhesien und Spontanschmerzen. Zunächst entwickelten sich von distal nach proximal ausgedehnte Sensibilitätsstörungen, wobei zunächst die Temperatur-, dann die Schmerz- und schließlich die Berührungsempfindungen betroffen waren. Erst im Verlauf von 3 bis 4 Jahren kamen dann, an den distalen unteren und oberen Extremitäten einsetzend, zunehmend motorische Störungen mit Paresen und Atrophien hinzu. Frühzeitig bestand eine Areflexie. Im weiteren Verlauf waren auch die Rumpfmuskeln betroffen. Weiterhin fand man schwere trophische Störungen mit Anhidrose, Ödemen und livider Hautverfärbung. Bei einem der beiden Patienten führte die Amyloidablagerung im Glaskörper zu einer hochgradigen Visusminderung. Internistisch standen eine ausgeprägte arterielle Hypotonie und chronische Obstipation (Befall des Colon) im Vordergrund.

Im EMG zeigte sich ein fortgeschrittener, distal betonter, neurogener Umbau mit pathologischer Spontanaktivität, die NLG war extrem verlangsamt. In beiden Fällen bestand eine verzögerte Schmerzleitung im Sinne eines Remak'schen Zeichens. Die Liquorproteinwerte waren leicht erhöht.

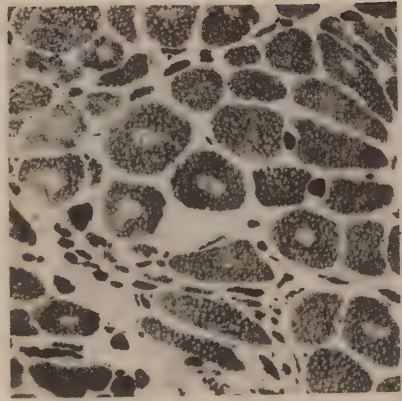
Das histologische Bild zeigt deutliche Umbauvorgänge mit vermehrtem Bindegewebe und Vakutfett. Im Querschnitt bietet sich das Bild einer in großen Feldern gruppierten, teils ganze Faszikel erfassenden Atrophie (Abb. 25, 27). Diese ist sehr stark ausgeprägt und betrifft fast selektiv die Typ II-Faser. Hohe oxydative Enzymaktivitäten

lassen sich in atrophierten Typ II-Fasern nachweisen (Abb. 25). Die Kerne sind vielfach pyknotisch verklumpt, an manchen Stellen sieht man nur noch fibrillenfreie, kerngefüllte Sarkolemmschläuche, die terminal atrophischen Fasern entsprechen. Im Restparenchym liegen, disseminiert verstreut, scharf polygonal konfigurierte, atrophische Typ II-Fasern mit relativ vermehrten Kernen und tigroidem Chromatin. Diese atrophischen Fasern entsprechen sog. small angular fibers. Das hypertrophierte Parenchym besteht vorwiegend aus Typ I-Fasern, die vermehrte Kalibervariationen aufweisen. Diese Fasern sind rund geformt, die Kerne, die vermehrt in der Mitte liegen, sind aktiviert. Die oxydativen Enzyme (Abb. 25) in diesen Typ I-Fasern zeigen vielfach eine so schwache Reaktionsintensität, wie sie sonst der Typ II-Faser zukommt.

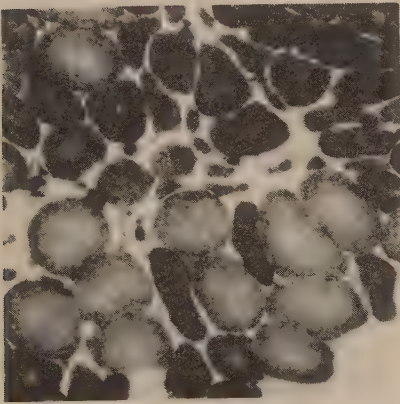
Dagegen bleibt in den sog. target fibers die oxydative Enzymaktivität reziprok erhalten. Das target-Phänomen beschränkt sich auf große innervierte Typ I-Fasern. Einzelne Fasern sind degeneriert, gelegentlich sieht man einen nekrotischen Zerfall von Einzelfasern mit sekundärer Abräumreaktion. Im Mesenchym zeigen sich zahlreiche Gefäße, in deren Wände - vorwiegend im Bereich der Adventitia - ein histologisch opak erscheinendes Material eingelagert ist. Besonders häufig liegen derartige Deposite kappenartig den Venenwänden auf. Nach dem Ausfall der Kongorotfärbung entsprechen sie Amyloid, was durch den Nachweis der Grünfluoreszenz im polarisierten Licht untermauert wird (Abb. 26).



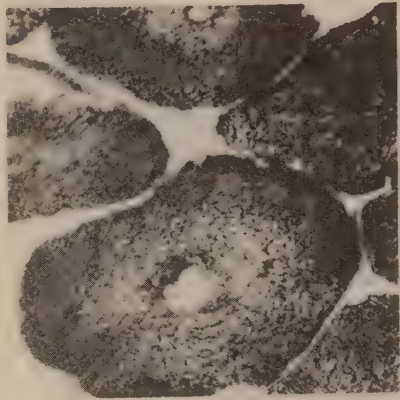
Trichrom 100 x



Standard-ATPase 100 x



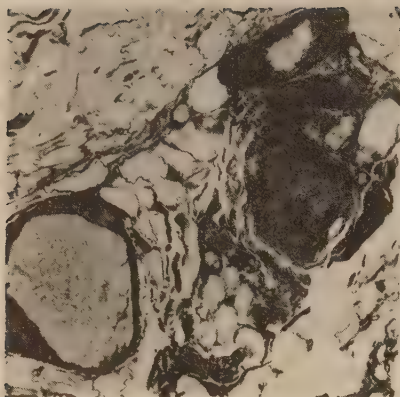
NADH-Reduktase 100 x



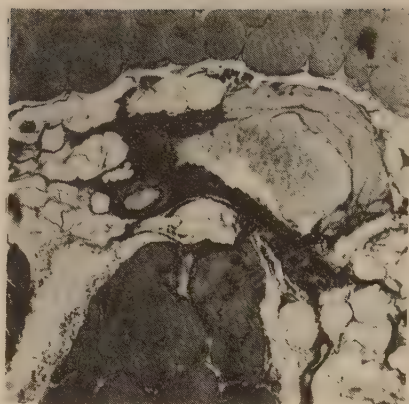
NADH-Reduktase 400 x

Abb. 25 Polyneuropathie bei primärer Amyloidose.

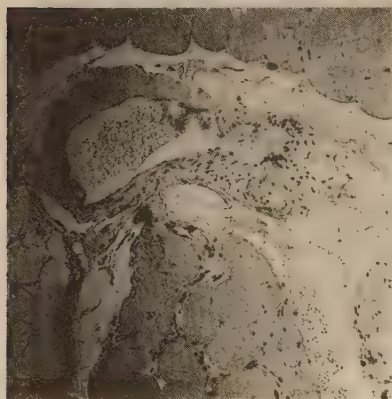
Während einige hypertrophierte Typ I-Fasern nur geringe oxydative Enzymaktivitäten aufweisen, sind diese in den target fibers immer reziprok erhalten. In atrophierten Typ II-Fasern lassen sich hohe oxydative Enzymaktivitäten nachweisen.



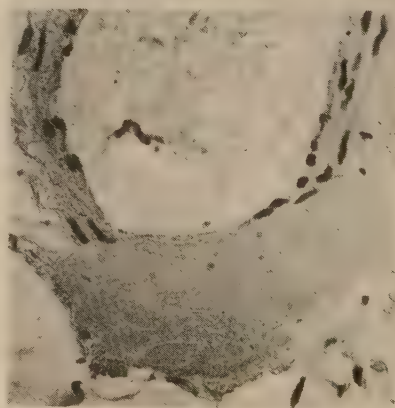
van Gieson 100 x



van Gieson 100 x



Kongorot 100 x



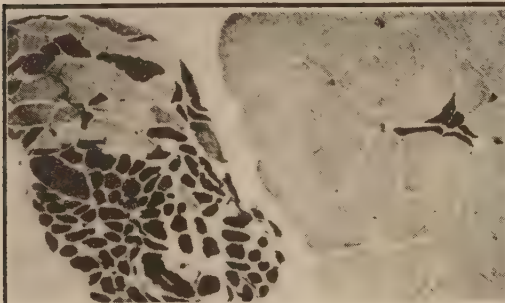
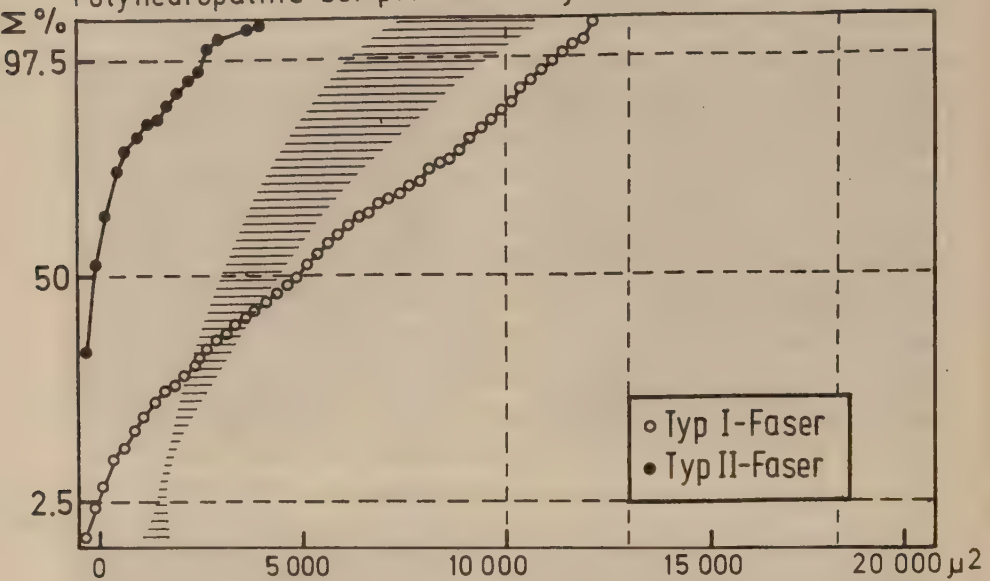
Kongorot 400 x

Abb. 26 Polyneuropathie bei primärer Amyloidose

Morphologischer Nachweis der Amyloidablagerung in mesenchymalen Gefäßen.

Die metrischen Ergebnisse (Abb. 27) belegen eine ausgeprägte Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie. Besonders stark ist der Umfang der Typ II-Fasern reduziert, gefolgt von Fläche und maximaler Projektion. Bei gering erhöhter SA und einem über den dreifachen Normwert erhöhten VK ist dies ein Hinweis auf den hohen Prozentsatz abgerundeter, weit atrophischer Fasern. Die Typ I-Faser zeigt eine deutliche Hypertrophie. Besonders die Fläche hat als Zeichen der breiten Streuung eine SA, die dreimal so hoch liegt wie im Normalfall, und einen VK überhalb der doppelten Norm. Im Megahistogramm wird die starke Atrophie der Typ II-Faser besonders deutlich, ebenso die breite Streuung der Typ I-Faser zu erhöhten Werten hin. Der Formfaktor der Typ II-Faser ist deutlich erniedrigt, bei stark erhöhten SA und VK, was auf das Nebeneinander von mäßig atrophischen, vermehrt polygonalen und terminal atrophischen, meist abgerundeten Fasern rückschließen läßt. Der Formfaktor der Typ I-Fasern ist nur gering reduziert. SA u VK über die doppelte Norm erhöht. Zahlenmäßig zeigen die Muskelfasern keine Besonderheiten. Der Anteil des Interstitiums ist mit 21% in beiden Fällen mehr als doppelt so hoch wie im normalen Muskel.

Polyneuropathie bei primärer Amyloidose (n = 2)



Standard-ATPase 100 x:
Starke faszikuläre
Atrophie der Typ II-Fasern,
Faszikuläre Hypertrophie
der Typ I-Fasern, dazwi-
schen vereinzelt small
angular fibers.

n I / n II		Int. %	Typ I-Faser				Typ II-Faser			
98	21		Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
± 18	± 0									
Mittelwert			5338	294	715	107	673	112	68	42
Standard- abweichung			± 386	± 24	± 54	± 12	± 94	± 7	± 2	± 4
Variations- koeffizient			2929 ± 197	88 ± 1	128 ± 13	31 ± 2	807 ± 185	63 ± 10	207 ± 8	23 ± 6
			55 ± 0	30 ± 2	18 ± 3	29 ± 1	119 ± 11	56 ± 6	34 ± 1	55 ± 9

Abb. 27 Morphologische und myometrische Befunde

3.1.4.3. Hereditäre neurale Muskelatrophie

Bei der Hälfte der zehn Patienten mit neuraler Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth) waren mehrere Familienmitglieder erkrankt. In unserem Kollektiv finden sich einmal Mutter und Sohn; in einem Fall bestanden neuromuskuläre Befunde bei Bruder und Mutter; einmal beim Großvater und Zwillingsbruder; einmal nur beim Großvater.

Das Erkrankungsalter lag zwischen 5 und 25 Jahren. Häufiger waren Männer erkrankt.

Die klinischen Ausfälle, die in der Regel an den distalen Enden der unteren Extremitäten begannen, waren durchweg weitgehend symmetrisch. Im Verlauf von drei bis zu zwanzig Jahren kam es zunächst zur Parese und dann zur Atrophie der vom N. peroneus versorgten Fußheber sowie der kleinen Fußmuskeln, später auch der Waden- und Oberschenkelmuskulatur, so daß mehrfach Hohlfüße (wie "Friedreich-Füße") und sog. "Storchenbeine" imponierten. Nach Jahren bis Jahrzehnten griffen die Lähmungen und Atrophien in einzelnen Fällen auf die kleinen Hand- und Unterarmmuskeln über, und es entstand das Bild der "Krallenhand". Bei einem Patienten wurden die motorischen Ausfälle in Kälte deutlich verstärkt. Abweichend von diesem Bild waren die Muskeln bei zwei Patienten (Mutter und Sohn: Vererbung x-chromosomal?) ausgedehnter an Oberschenkeln und Oberarmen ergriffen. Meist schwanden bald die Achillessehnenreflexe, auch die Patellarsehnenreflexe und die Eigenreflexe der oberen Extremitäten waren später gemindert oder ausgefallen. Vereinzelt bestand eine spastische Tonuserhöhung der Muskulatur; auch Faszikulieren konnte beobachtet werden. Man fand mäßige Sensibilitätsstörungen, die sowohl die Oberflächen- wie auch die Tiefensensibilität betrafen, und peripher-ataktische Beschwerden. Heftige Spontanschmerzen oder Dysästhesien gab die Hälfte der Patienten an. Besonders kennzeichnend waren in manchen Fällen vasomotorisch-neurotrophische Störungen mit Kältegefühl in den distalen Extremitätenpartien und Cyanose.

Elektrophysiologisch fiel vor allem eine stark herabgesetzte NLG auf, die in der Regel bei 5-20 m/sec lag. Das EMG belegte einen chronisch-neurogenen Umbau. Pathologische Spontanaktivität wurde nur spärlich verzeichnet. Die CPK im Serum war oft deutlich erhöht. In Fällen mit kürzerem Verlauf war das Liquorprotein leicht erhöht.

Die Histologie (Abb. 28 und 29) zeigt einen deutlichen Umbau des Muskels mit Zunahme des Bindegewebes und Einlagerung von Vakuolfett. An mehreren Stellen besteht eine fortgeschrittene, oft feldförmig angeordnete, gelegentlich ganze Faszikel erfassende Atrophie der Typ II-Fasern. Diese Fasern sind abgerundet, verschmächtigt, oder länglich ausgezogen und oft terminal atrophisch. Das Restparenchym zeigt in frühen Stadien eine Anpassungshypertrophie der Typ I- und Typ II-Fasern. Mit zunehmender Dauer der neurogenen Schädigung sieht man immer größere Parenchymbezirke, in denen nur ein Fasertyp vertreten ist. Die Atrophie der Typ II-Fasern und Hypertrophie strukturell veränderter Typ I-Fasern dehnen sich immer stärker auf das Restparenchym aus. In fortgeschrittenen Stadien bestehen die atrophierten Faszikel praktisch nur aus Typ II-Fasern, das hypertrophierte Parenchym nur aus Typ I-Fasern (Abb. 28). Die oxydativen Enzymaktivitäten sind dann oft in atrophierten Fasern erhöht, in hypertrophierten Fasern vermindert, d.h., die Typ II und Typ I-Fasern haben die reziproken Enzymaktivitäten verloren. Andererseits gibt es auch große Fasern mit hohen oxydativen Enzymaktivitäten, die nach der ATPase-Reaktion nicht eindeutig dem Typ II zuzuordnen sind. Die großen Fasern sind abgerundet und haben oft aktivierte oder zentrale Kerne. In Typ I-Fasern, die sich als target fibers darstellen, sind die Enzymaktivitäten reziprok nachweisbar, auch die Kerne sind unauffällig (Abb. 28).

Degenerative Veränderungen, die bis zum partiellen Zerfall einzelner Muskelfasern reichen, und Regenerationsphänomene sind gelegentlich vorhanden. Die betroffenen Gefäße erscheinen allenfalls gering wandverdickt.

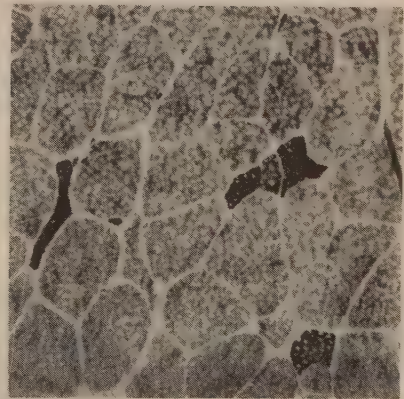
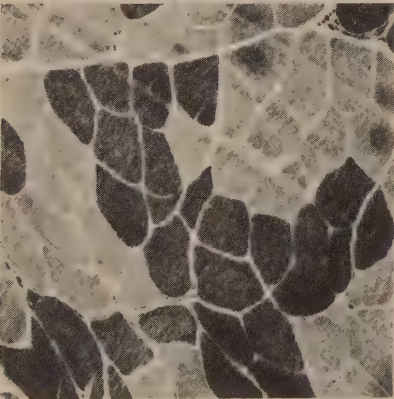
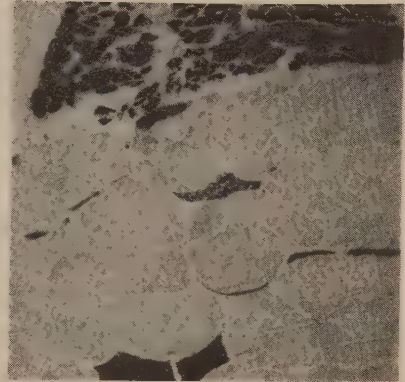
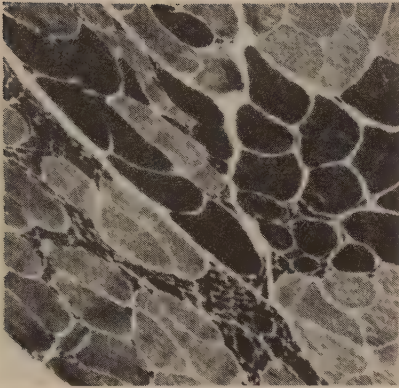
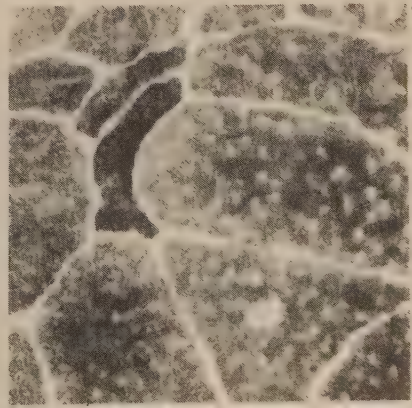
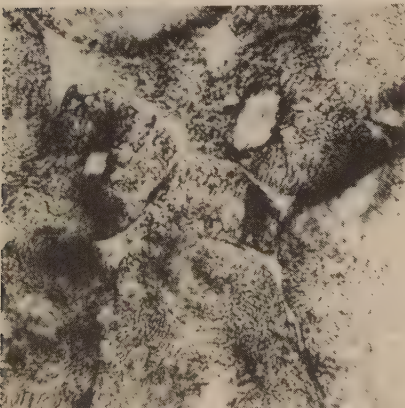
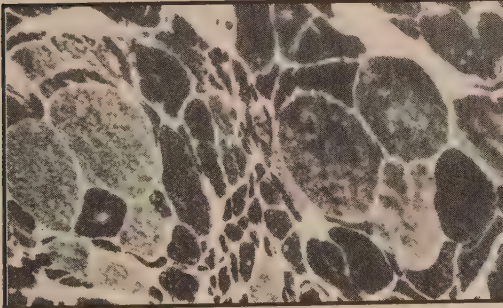
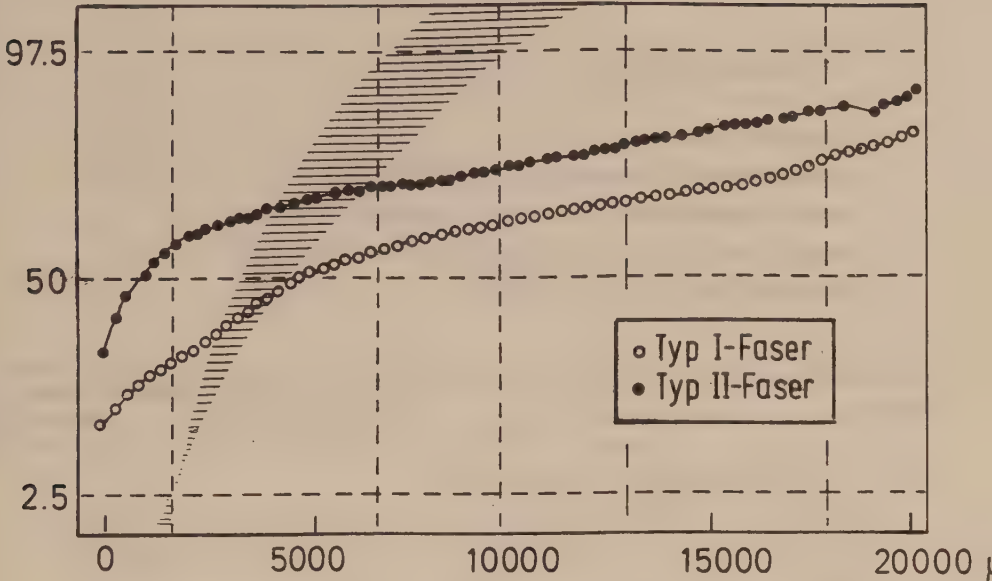


Abb. 28 Hereditäre neurale Muskelatrophie

oben: Standard-ATPase 100 x: Links felderförmige Atrophie der Typ II-Fasern, in die große Fasern zunehmend mit einbezogen werden. Hypertrophie der Typ I-Fasern. Größere Parenchymbezirke bestehen einheitlich aus einem Fasertyp. Rechts: Weiter fortgeschrittenes Stadium mit faszikulärer Typ II-Atrophie und Typ I- Hypertrophie
 unten: NADH-Reduktase bzw. Standard-ATPase 400 x: Sog. target fibers und small angular fibers.



In den metrischen Ergebnissen (Abb. 29) fällt besonders die Typ II-Atrophie bei Typ I-Hypertrophie auf. Umfang und maximale Projektion der Typ II-Faser liegen weiter unterhalb der Normalwerte als die Fläche; dies deutet auf einen hohen Anteil abgerundeter, atrophischer Fasern hin. Die über den dreifachen Normalwert erhöhte SA und der bis zur sechsfachen Norm erhöhte VK sprechen für stark erhöhte Kalibervariationen. Die Fläche der Typ I-Faser liegt weit über dem Mittelwert der Normalfälle, Umfang und maximale Projektion in geringerem Ausmaß. Dies entspricht dem großen Anteil abgerundeter hypertrophierter Muskelfasern. Die SA ist bis zur sechsfachen Norm, der VK bis zur vierfachen Norm erhöht. Im Megahistogramm wird deutlich, daß neben der Atrophie von ca. 85% der Typ II-Fasern eine Hypertrophie, neben der Typ I-Faser-Hypertrophie von ca. 55% eine Atrophie besteht. Der Formfaktor zeigt für beide Fasertypen parallele Abweichungen, jedoch ist die Typ II-Faser stärker betroffen: Die Mittelwerte sind deutlich tiefer als im Normalfall, SA und VK stark erhöht. Dies weist auf deutliche Formvariationen im histologischen Bild einerseits im Sinne der Abrundung, andererseits im Sinne der verstärkt polygonalen Form hin. Das Zahlenverhältnis der Fasertypen entspricht nicht der Norm: In sechs distalen Muskeln überwiegt die Typ II-Faser, obwohl im histologischen Bild das Restparenchym in erster Linie aus Typ I-Fasern besteht. Das Interstitium ist mit durchschnittlich 16% deutlich vermehrt.

Σ % NEURALE MUSKELATROPHIE (n = 10)


Standard-ATPase 100 x:
Fortgeschrittene Atrophie,
die vorwiegend die Typ II-
Fasern betrifft.
Inseln hypertrophierter
Typ I-Fasern.

n I / n II Int. %		Typ I-Faser				Typ II-Faser			
103 ± 63	16 ± 5	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert		6768 ± 4168	307 ± 104	657 ± 56	114 ± 37	2519 ± 2290	166 ± 80	596 ± 41	63 ± 30
Standard- abweichung		5156 ± 2743	142 ± 49	157 ± 40	53 ± 19	3620 ± 2817	128 ± 62	211 ± 30	48 ± 23
Variations- koeffizient		82 ± 34	49 ± 20	26 ± 8	49 ± 19	157 ± 47	78 ± 15	36 ± 6	76 ± 16

Abb. 29 Morphologische und myometrische Befunde

3.2. Nukleär bedingte Muskelatrophien

Die histologischen Befunde und die daraus resultierenden quantitativ unterschiedlichen metrischen Ergebnisse erfordern die Auftrennung nach dem dominierenden metrischen Symptom. Diesen können nicht verschiedene Ätiologien, wohl aber bestimmte Stadien und Verlaufscharakteristika zugeordnet werden:

Diagnose	Zahl Geschlecht		Alter	Muskel	
	männl.	weibl.		proximal	dist
3.2.1. <u>Gemischte Hypertrophie (Typ I u. II)</u>					
bei					
progressiver spinaler Muskelatrophie (= MA)	14	11	3	spinale MA: 30-55	9 5
und myotropher Lateralsklerose (= MAL)				MAL: 58-67	
3.2.2. <u>Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie</u>					
bei					
3.2.2.1. progressiver spinaler MA und MAL	12	8	1	spinale MA: 19-54	6 6
				MAL: 47,73	
3.2.2.2. lokalen Spinalsyndromen	6	4	2	31-60	- 6
total	32	23	9	19-73	15 17

3.2.1. Progressive spinale Muskelatrophie und myotrophe Lateral-sklerose mit gemischter Hypertrophie

Bei neun Patienten lag das klinische Bild einer progressiven spinalen Muskelatrophie vor, bei fünf Patienten das einer myotrophen Lateral-sklerose. Das Alter der an MAL Erkrankten lag zwischen 54 und 67 Jahren; die spinale Muskelatrophie zeigte zwei Altersgipfel bei 30 und 55 Jahren. Bei zwei Patienten mit spinaler Muskelatrophie war eine familiäre Disposition anzunehmen: Einmal war die Schwester; einmal zwei Brüder, der Onkel und der Großvater ebenfalls erkrankt.

Klinisches Kennzeichen dieser Gruppe war das frühe Stadium bzw. der langsam progrediente Verlauf der klinisch unterschiedlichen Krankheitsbilder.

Bei den spinalen Muskelatrophien stand das Symptom des neurogenen Muskelschwunds und nicht das der - meist geringgradigen - Parese im Vordergrund. Dieser hatte sich ganz allmählich ohne wesentliche Beschwerden eingestellt, die Muskelkraft war noch relativ gut erhalten. Die Lokalisation hielt sich an die bekannten Prädilektionsstellen. Auffallend war der dominierende Befall proximaler Muskelgruppen: Fünf Fälle entsprachen dem Typ Vulpian-Bernhard mit primärem Befall des Schultergürtels, zwei dem Typ Kugelberg-Welander (Beckengürtel und Oberschenkel) und nur zwei Fälle dem Typ Aran-Duchenne mit Beginn in den kleinen Handmuskeln. An den oberen Extremitäten waren oft die Muskeln einer Seite stärker betroffen.

Größere Extremitätenmuskeln waren nur in einem Fall von MAL an den Oberschenkeln atrophiert. In drei Fällen waren die kleinen Handmuskeln atrophiert. In einem Fall mit beginnender Bulbärparalyse war zusätzlich die Kaumuskulatur atrophiert, Gaumensegel und Zunge waren paretisch.

Bei den Patienten mit progressiver spinaler Muskelatrophie waren parallel zur Entwicklung der Atrophien die Reflexe oft einseitig ausgefallen; besonders bruske Sehnenreflexe, wie sie sonst bei der MAL gesehen wurden, lagen in zwei Fällen vom Typ Aran-Duchenne vor.

Faszikulieren bestand auch in noch nicht atrophischen bzw. gelähmten Muskeln. Abgesehen von seltenen, geringen Dysästhesien bei Patienten mit einer MAL bestanden keine Sensibilitätsstörungen.

Elektromyographische Befunde waren spontanes Faszikulieren und ein chronisch neurogener Umbau mit sog. Riesenpotentialen. In wechselndem Umfang wurde pathologische Spontanaktivität registriert. Die NLG war nicht verändert. In einigen Fällen mit stärkerer Progredienz war die CPK im Serum leicht erhöht. Im lumbalen Liquor lediglich eines Patienten mit beginnender MAL und Bulbärparalyse war das Eiweiß gering vermehrt.

Histologisch sieht man nur mäßige Veränderungen des Muskelparenchyms. Besonders am Rand der Faszikel liegen gelegentlich kleine Straßen und Grüppchen stark atrophierter Fasern, vorwiegend vom Typ II, deren Kerne oft pyknotisch verändert sind (Abb. 30, 31). Einzelne Muskelfasern sind terminal atrophisch. Zur Mitte des Faszikels hin sind einige Fasern mäßig atrophiert. Die oxydativen Enzyme sind in den small angular fibers erhöht. Das Gros der Muskelfasern beider Typen ist jedoch normal groß oder hypertrophiert und ansonsten strukturell weitgehend unauffällig. Ungewöhnlich ist allerdings, daß oft größere Parenchymbezirke nur aus Typ I-Fasern bestehen. Weiterhin sind einige Fasern nicht sicher dem Typ II zuzuordnen (Abb. 30). Typ I-Fasern sind immer wieder deutlich abgerundet, zeigen vermehrte Kalibervariationen und haben aktivierte oder zentrale Kerne. Einzelfaserdegenerationen sind nicht sehr häufig; am ehesten findet man zentrale Fibrillendegenerationen. In der Hälfte der Fälle imponieren sie als target fibers.



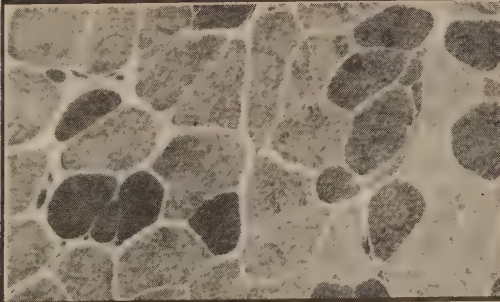
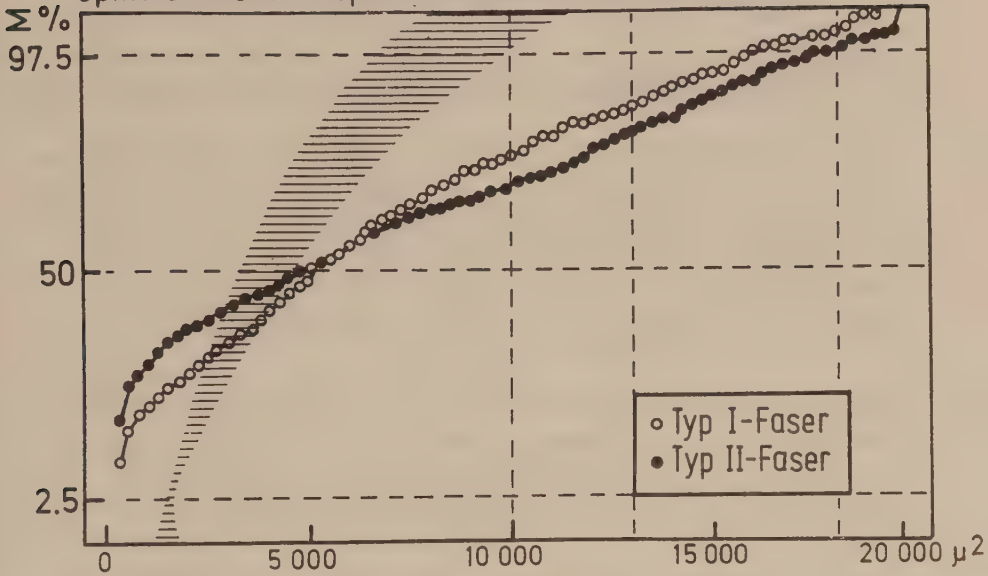
Abb. 30 Frühe myotrophe Lateralsklerose

Standard-ATPase 100 x : Dominierend sind vergrößerte Muskelfasern beider histochemischer Typen, die hin und wieder intermediäre Enzymreaktionen zeigen. Atrophiert sind vor allem einzelne Typ II-Fasern am Faszikelrand. Hypertrophierte Parenchymbezirke zeigen oft durchgehend die Reaktionsintensität der Typ I-Faser.

Die metrischen Ergebnisse zeigen eine gemischte Hypertrophie beider Fasertypen. Im Mittel ist die Typ I-Faser deutlich stärker hypertrophiert als die Typ II-Faser, wobei die Ergebnisse für die Fläche doppelt so weit Überhalb des Normalbereichs liegen, wie die Werte für Umfang und maximale Projektion. Dies läßt sich aus der vermehrten Abrundung der hypertrophierten Muskelfasern erklären. Der gemittelte VK liegt Überhalb des doppelten Normwerts, die Erhöhung der SA ist in den Flächenwerten am deutlichsten (bis zur fünffachen Norm). Entsprechendes gilt für die Typ II-Faser, doch ist hier die Hypertrophie nicht so stark ausgeprägt, der VK ist stärker erhöht. Im Megahistogramm (Abb. 31) wird die breite Streuung beider Fasertypen deutlich, besonders der stärkere Anteil der Typ II-Faser an der Atrophie (ca. 50%) und der Typ I-Faser an der Hypertrophie (ca. 75%). Der Formfaktor liegt für beide Fasertypen unterhalb des Normbereichs und zeigt bei einer mehr als dreifach erhöhten SA, besonders der Typ II-Faser, stark ausgeprägte Formvariationen. Insgesamt sind die Abweichungen des Formfaktors geringer als bei den dekompensierten nukleären Atrophien. Ebenso ist das Endomysium mit durchschnittlich 13% weniger deutlich vermehrt. In der distalen Muskulatur überwiegt in drei Fällen die Typ I-Faser besonders stark, in der proximalen Muskulatur überwiegt in fünf Fällen entgegen der Norm ebenfalls die Typ I-Faser.

Die morphologischen und myometrischen Befunde zeigt Abb. 31

Kompensierte Spinale Muskelatrophie und MAL (n = 14)



Standard-ATPase 100 x:
Zwischen besonders großen
Typ I- und Typ II-Fasern
liegen unterschiedlich
weit atrophierte Fasern,
die vornehmlich dem Typ II
zugehören.

n I / n II Int. %

Typ I-Faser

Typ II-Faser

	123 ± 63	13 ± 4	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
μ^2										
Mittelwert			6214 ± 2881	303 ± 61	701 ± 60	110 ± 20	6358 ± 2537	308 ± 68	663 ± 56	110 ± 24
Standard- abweichung			3949 ± 2357	113 ± 46	142 ± 34	40 ± 16	4958 ± 1679	135 ± 37	153 ± 26	47 ± 12
Variations- koeffizient			61 ± 19	37 ± 11	21 ± 7	36 ± 10	79 ± 33	46 ± 16	23 ± 6	45 ± 13

Abb. 31 Morphologische und myometrische Befunde

3.2.2. Nukleär bedingte Muskelatrophien mit Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie

3.2.2.1. Progressive spinale Muskelatrophie und myatrope Lateralsklerose

In acht Fällen wurde eine myatrope Lateralsklerose, in vier Fällen eine progressive spinale Muskelatrophie diagnostiziert. Die MAL hatte in der Regel ein späteres Manifestationsalter als die spinale Muskelatrophie. In der Familienanamnese fand sich in zwei Fällen von spinaler Muskelatrophie eine Erkrankung des Bruders unter ähnlichen Symptomen.

Klinisch unterschieden sich diese Fälle von den vorher besprochenen nukleären Muskelatrophien durch das fortgeschrittene Stadium bzw. den rascher progredienten Verlauf der Erkrankung. Schwere Paresen führten zur Bewegungsunfähigkeit der betroffenen Gliedmaßen.

Durch das Zusammentreffen der nukleären Atrophien mit der Pyramidenbahndegeneration traten die motorischen Ausfälle bei der MAL viel stärker hervor und nahmen einen rascheren Verlauf als die der spinalen Muskelatrophie. Besonders in Fällen mit einer Frühmanifestation im jugendlichen oder auch mittleren Lebensalter zeigte die spinale Muskelatrophie extrem lange Verläufe. Bei einem späteren Manifestationsalter sah man den Übergang spinalatrophischer Prozesse in eine MAL. Die Muskulatur war bei allen Patienten deutlich atrophiert, mit Verläufen von einigen Monaten (in zwei Fällen von rasch progredienter MAL) bis zu 6 Jahren. Betroffen waren je nach Verteilungstyp bevorzugt die Schulter- und Beckengürtelmuskulatur (besonders: spinale MA), und die kleinen Hand- und Fußmuskeln (MAL). Die zwischen einem und zehn Jahren bestehende Muskelschwäche betraf meist alle Extremitäten. In sechs der acht Fälle mit MAL war sie distal betont, in drei von vier Fällen mit spinaler Muskelatrophie proximal betont. Sechs Patienten zeigten eine seitengleiche Abschwächung der groben Kraft, in vier Fällen bestanden bei der MAL Seitendifferenzen. Zwei Patienten in fortgeschrittenen Stadien einer myatrophen Lateralsklerose litten an einer

generalisierenden Schwäche der Muskulatur unter Beteiligung der Zungen- und Schlundmuskeln.

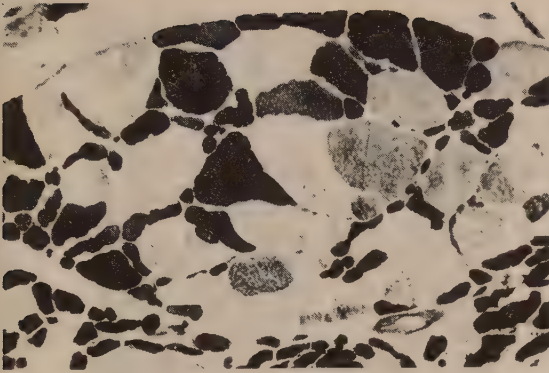
Die Eigenreflexe waren bei der spinalen Muskelatrophie oft generalisiert erloschen. Bei der MAL waren sie nur zweimal nicht mehr auslösbar, ansonsten erschienen sie gesteigert; pathologische Reflexe blieben auffälligerweise oft aus. Faszikuläre Zuckungen waren für die MAL kennzeichnend; bei den spinalen Muskelatrophien traten sie nur in 50% spontan auf. Das voll ausgebildete Krankheitsbild der MAL war durch die Kombination spastischer und atrophischer Lähmungen gekennzeichnet. Sensibilitätsstörungen gingen nicht über leichte Dysästhesien in Händen und Füßen hinaus.

Das EMG wies auf eine schwere, weitgehend generalisierte, nukleäre Läsion des peripheren Motoneurons hin. Die NLG war nur zweimal gering verlangsamt. Erhöhte CPK-Aktivitäten im Serum lagen in einem Fall von raschprogredienter MAL bzw. pseudomyopathischer spinaler Muskelatrophie vor. Im Liquor war hin und wieder das Eiweiß gering vermehrt.

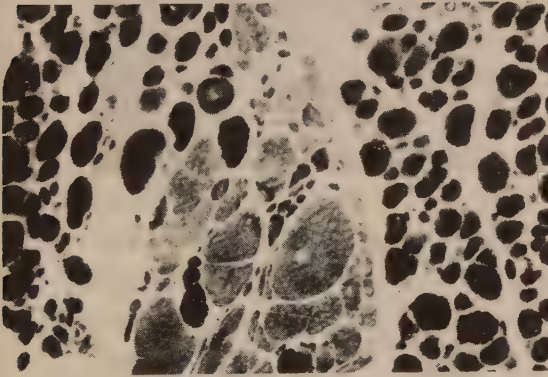
Die Histologie (Abb. 32-34) zeigt einen oft deutlich umgebauten Muskel mit interstitiellen Vakutfetteinlagerungen und vermehrtem Bindegewebe, gelegentlich auch breiten Mesenchymbändern. Die atrophischen Fasern sind nur selten in kleinen Gruppen angeordnet, sondern durchziehen in Straßen oder netzförmig (besonders häufig: MAL) den Schnitt, bzw. sind in großen Feldern oder ganzen Faszikeln (besonders: Spinale MA) zusammengeordnet. Besonders betroffen erscheinen die Typ II-Fasern. Diese sind bei rasch progredienten Verläufen eher rundlich geformt, in chronischen Fällen oft stark elongiert. Die Kerne erscheinen oft relativ vermehrt, haben häufig eine tigroide Chromatinstruktur oder sind pyknotisch verklumpt; die atrophierten Fasern haben oft einheitlich hohe oxydative Enzymaktivitäten. Durch den Verlust der Myofibrillen sind von einigen Muskelfasern nur noch leere Sarkolemmschläuche übrig. Weniger weit atrophische Muskelfasern liegen einzeln über das Parenchym verstreut und lassen sich als sog. small angular fibers charakterisieren. In-

mitten der netzförmigen Atrophie sieht man Inseln deutlich hypertrophierter Muskelfasern. Der Anteil strukturell unauffälliger, mäßig hypertrophierter Fasern beider histochemischer Typen nimmt mit der Schwere der histologischen Veränderungen ab; zunehmend sieht man Typ II-Fasern, die ungewöhnliche histochemische Reaktionen ergeben: Sie zeigen myofibrilläre ATPase-Reaktionen vom Typ II, jedoch hohe oxydative Enzymreaktionen vom Typ I. Die Kerne sind oft aktiviert. Daneben überwiegen immer mehr stark hypertrophierte Typ I-Fasern im Restparenchym. Neben vermehrten Kalibervariationen fallen gehäuft zentrale und aktivierte Kerne auf. Sie sind anhand der oxydativen Enzymreaktion eher dem Typ II zuzuordnen. Später polarisiert sich das Bild in die Atrophie großer Gruppen von Typ II-Fasern, und in die fast ausschließliche Hypertrophie von Typ I-Fasern (Abb. 34). Diese zeigen dann häufig zentrale Degenerationen und auch andere degenerative Veränderungen, wie z.B. ein target-Phänomen. Das Gewebsmuster ist dann zunehmend dem der neuralen Muskelatrophie ähnlich. In weit fortgeschrittenen Stadien erfaßt die Atrophie auch die Typ I-Fasern.

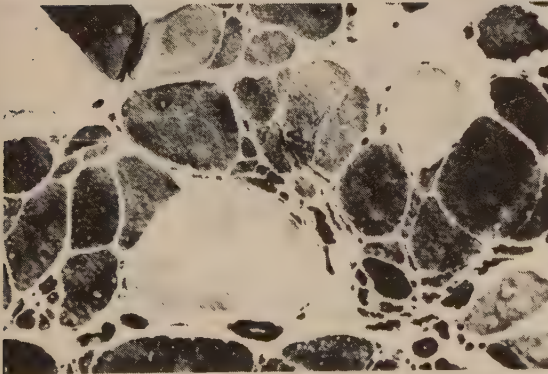
Im Interstitium der MAL fallen gelegentlich gering wandverdickte Gefäße auf.



Standard-ATPase 100 x:
MAL, netzförmige Atrophie der
Typ II-Fasern. Im hypertrophierten
Parenchym Intermediärfasern.

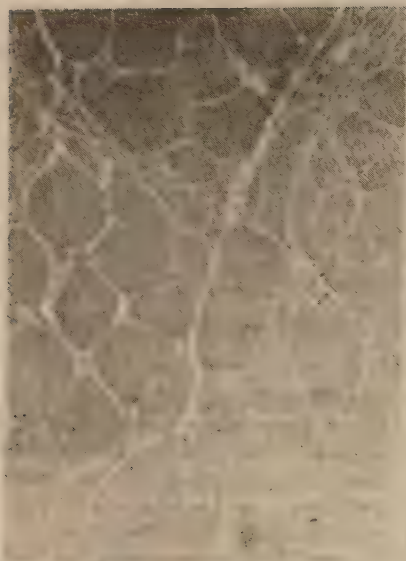


Standard-ATPase 100 x:
Rasch progrediente spinale Muskel-
atrophie. Am Rand ganze Faszikel
besonders kleinkalibriger, abge-
rundeter Typ II-Fasern mit z.T.
myopathischen Veränderungen.
In der Mitte vorwiegend Typ I-
Fasern unterschiedlichster Kaliber

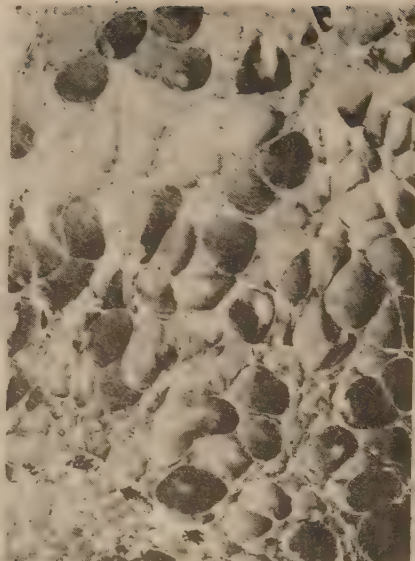


Standard-ATPase 100 x:
Spinale Muskelatrophie. Im Bereich
der Typ II-Fasern teils Anpassungs-
hypertrophie, teils fortgeschritte
ne Atrophie.
Eine besonders große, abgerundete
denervierte Typ I-Faser.

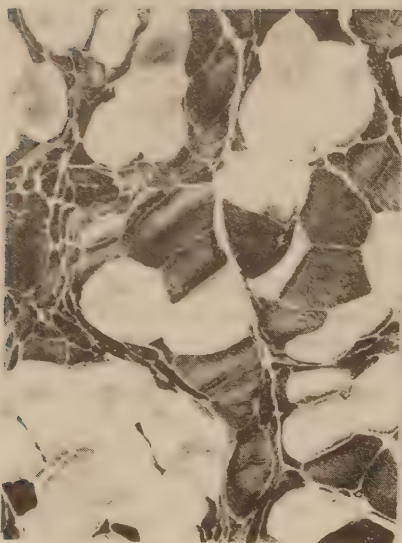
Abb. 32 Nukleäre Muskelatrophien



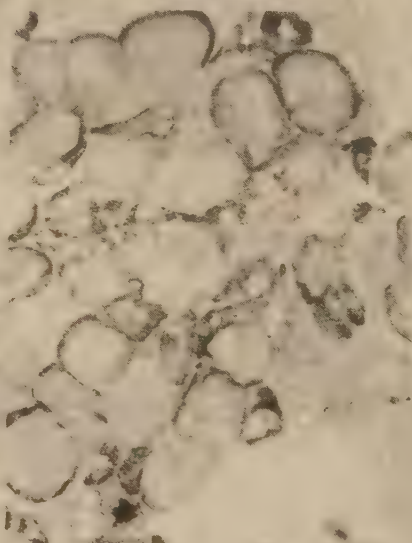
HE 100 x



Trichrom 100 x



Standard-ATPase 100 x



SDH 100 x

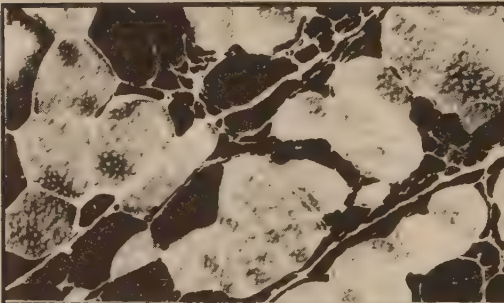
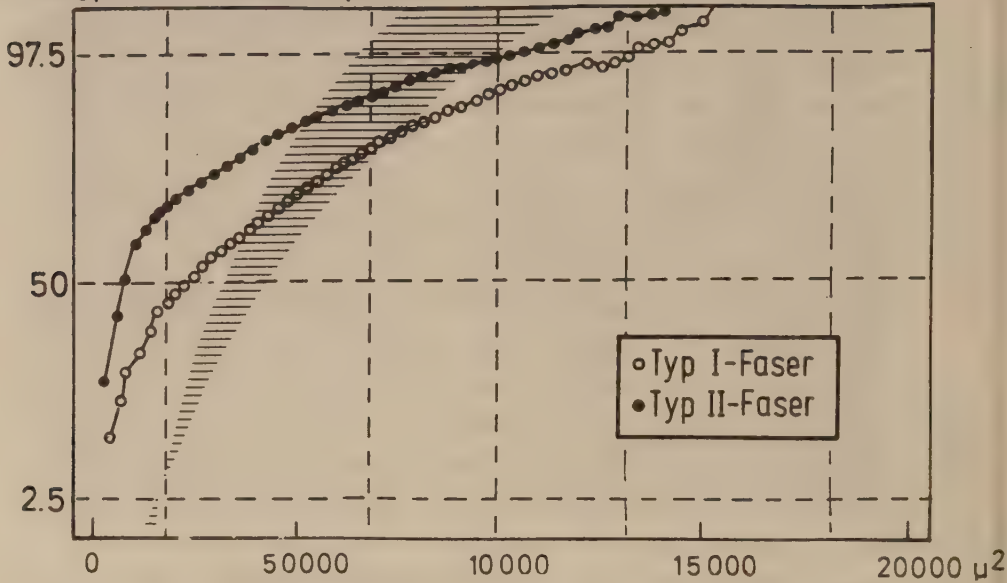
Abb. 33 Spinale Muskelatrophie

Gruppierte, netzförmige Atrophie der Typ II-Fasern. Besonders große, abgerundete, denervierte Typ I-Fasern. Anpassungshypertrophie im erhaltenen Restparenchym. Die oxydativen Enzymaktivitäten sind oft nicht mehr reziprok nachweisbar.

Die gemittelten metrischen Ergebnisse belegen die Typ II-Atrophie bei geringer Typ I-Hypertrophie. Der Umfang der Typ II-Faser ist, entsprechend einer vermehrten Abrundung der Fasern, stärker reduziert als die Fläche und die maximale Projektion. Die starken Kalibervariationen kommen in der bis zur dreifachen Norm erhöhten SA und dem bis zur sechsfachen Norm erhöhten VK zum Ausdruck. Die Typ I-Faser liegt im metrischen Mittel an der Grenze zum hypertrophischen Bereich, doch belegen die bis zum vierfachen Normwert gesteigerte SA und der VK eine breite Streuung der Fasergrößen. Die Größenverhältnisse werden am besten durch das Megahistogramm verdeutlicht (s. Abb. 34). An der Atrophie sind in erster Linie die Typ II-Fasern beteiligt (ca. 95%), an der Hypertrophie die Typ I-Fasern (ca. 40%). Der Formfaktor liegt für beide Fasertypen deutlich unterhalb des Normbereichs und zeigt extrem hohe SA und VK, entsprechend dem Nebeneinander von neurogener Atrophie und Hypertrophie. Das Interstitium ist deutlich auf durchschnittlich 21% des Gesamtquerschnitts erhöht. In sechs Präparaten, die der distalen Muskulatur entnommen sind, überwiegen entgegen den Verhältnissen im normalen menschlichen Muskel die Typ II-Fasern (Typ I/Typ II = 26-85), in zwei Präparaten aus der proximalen Muskulatur liegt ebenfalls die Typ II-Faser zahlenmäßig über der Norm (30 bzw. 49). Insgesamt läßt sich, unabhängig von der Biopsiestelle, von einem Überwiegen der Typ II-Faser sprechen, ohne daß ein type grouping-Phänomen besteht.

Diese Ergebnisse sind in Abb. 34 dargestellt.

Dekompenzierte $\pm$ % Spinale Muskelatrophie und MAL (n=12)



Standard-ATPase 100 x:
 Inmitten einer netzförmigen
 Atrophie der Typ II-Fasern
 Inseln hypertrophierter
 Typ I-Fasern.

n I / n II		Typ I-Faser				Typ II-Faser			
73 +32	21 +8	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert		3608 ± 1773	220 ± 48	679 ± 52	82 ± 17	1899 ± 1019	160 ± 40	638 ± 47	60 ± 14
Standard- abweichung		3453 ± 1989	116 ± 49	164 ± 21	42 ± 17	2535 ± 1491	102 ± 35	192 ± 16	37 ± 13
Variations- koeffizient		92 ± 35	52 ± 19	24 ± 4	51 ± 19	133 ± 44	64 ± 20	30 ± 4	62 ± 20

Abb. 34 Morphologische und myometrische Befunde

3.2.2.2. Proximal bedingte Muskelatrophie bei lokalen Spinalsyndromen

Diese Gruppe bilden Patienten mit einer lokalisierten radikulären bzw. nukleären Schädigung des peripheren Nerven unterschiedlicher Genese: Ein Diskusprolaps fand sich in zwei Fällen, weiterhin je einmal eine Zyste im kaudalen Rückenmarks- bzw. Konusbereich, und eine dysraphische Störung mit spina bifida occulta. Weiterhin trat die neurologische Symptomatik im Zusammenhang mit einer Tabes dorsalis bzw. einer vasculären Myelopathie auf.

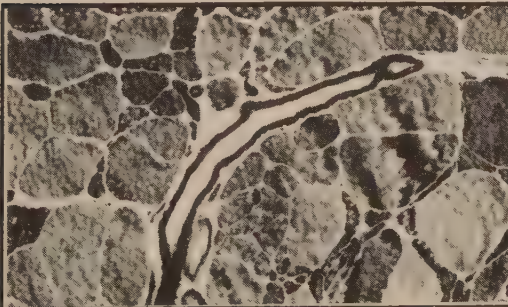
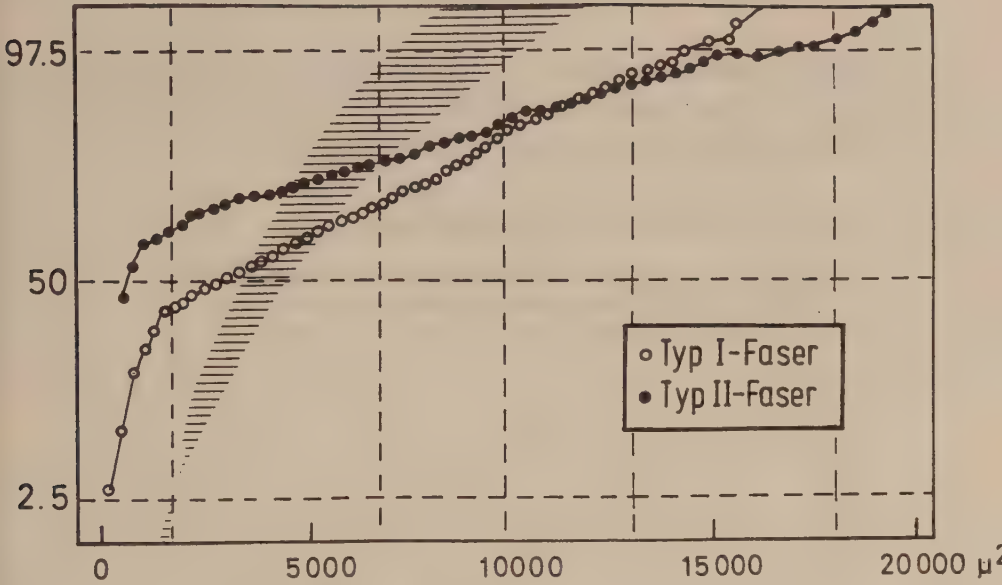
Vom klinischen Bild her handelte es sich um lokalisierte Ausfälle, die in einigen Fällen eine spinale Muskelatrophie oder myatrophe Lateralsklerose imitierten. Die Reflexe der betroffenen Muskeln waren erloschen, gelegentlich sah man spastische Zeichen und Faszikulationen. Sensibilitätsstörungen und Dysästhesien zeigten eine radikuläre Verteilung.

Elektrophysiologisch bestanden Hinweise auf die radikuläre bzw. nukleäre Lokalisation der Schädigung; die NLG war normal bzw. gering verlangsamt. Im lumbalen Liquor war das Eiweiß in zwei Fällen erhöht.

Die histologischen Befunde (Abb. 35) entsprechen den oben für die nukleären Atrophien dargestellten. Sog. target fibers wurden in dieser Gruppe nicht gefunden.

Die metrischen Ergebnisse zeigen im Mittel eine Typ II-Atrophie bei Typ I-Hypertrophie. Die Typ II Fasern sind im Umfang deutlich stärker reduziert als in der Fläche und der maximalen Projektion, was auf eine vermehrte Abrundung der Fasern hinweist. Die bis zum dreifachen Normwert erhöhte SA und der bis zum fünffachen Normwert erhöhte VK belegen das Nebeneinander von Atrophie und Hypertrophie. Die Typ I-Faser ist bezüglich der Fläche stärker hypertrophiert als bezüglich Umfang maximaler Projektion: SA und VK liegen meist innerhalb des dreifachen Normwertes. Die breite Streuung der Faserflächen, die Betonung der

Typ II-Atrophie (ca. 85%) und Typ I-Hypertrophie (ca. 50%) werden im Megahistogramm deutlich (Abb 35). Bezüglich des Formfaktors zeigt die Typ I-Faser eine stärkere Abnahme der Mittelwerte als die Typ II-Faser. Diese weist jedoch eine etwas höhere SA und VK auf. Dem entspricht die polygonale und abgerundete Form der atrophischen Fasern. Der prozentuale Anteil des Interstitiums an der Gesamtfaszikel-fläche ist mit 21% im Durchschnitt mehr als doppelt so hoch wie im Normalkollektiv. Zahlenmäßig sieht man bei felderförmiger Atrophie ein übermäßiges Vorherrschen der Typ II-Faser auch in der distalen Muskulatur (in vier Fällen Typ I/Typ II 51-74).

Σ % „Lokales Spinalsyndrom,, (n = 6)


Standard-ATPase 100 x:
Neben einer Anpassungs-
hypertrophie finden sich
besonders kleinkalibrige
Typ II-Fasern und große Typ
I-Fasern.

n I / n II		Int. %	Typ I-Faser				Typ II-Faser			
108 + 56	21 + 6		Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.	Fläche	Umfang	Form- faktor	maxim. Proj.
Mittelwert			4926 ± 3020	276 ± 99	681 ± 59	102 ± 36	2512 ± 2336	165 ± 84	684 ± 47	61 ± 32
Standard- abweichung			2775 ± 1352	96 ± 33	146 ± 28	35 ± 14	2941 ± 2745	105 ± 55	178 ± 31	38 ± 21
Variations- koeffizient			62 ± 31	36 ± 10	22 ± 5	36 ± 10	131 ± 50	64 ± 10	26 ± 6	63 ± 13

Abb. 35 Morphologische und myometrische Befunde

4. Korrelation der Ergebnisse mit der Krankheitsdauer

Es soll untersucht werden, inwieweit die Abweichung der metrischen Ergebnisse bei neurogenen Atrophien von denen im normalen Muskel mit der Krankheitsdauer in Zusammenhang steht.

Verglichen werden drei Krankheitsgruppen:

- 51 Fälle von peripherer Polyneuropathie (= periph.)
- 10 Fälle von neuraler Muskelatrophie (= neur.)
- 39 Fälle von nukleärer Muskelatrophie (= prox.)

Diese werden nach dem zeitlichen Abstand zwischen dem Auftreten der ersten muskulären Symptome (Parese, Atrophie) und dem Zeitpunkt der Biopsie in Verläufe bis zu sechs Monaten, bis zu einem Jahr und über einem Jahr unterteilt. Neben der klinischen Symptomatik sind dabei EMG und Histologie weitgehend berücksichtigt, sofern sie Aufschluß über die Dauer der Erkrankung geben können. Die unterschiedliche Ätiologie und Progredienz der Verläufe sind nicht berücksichtigt, daher finden sich bei den metrischen Einzelergebnissen innerhalb einer Gruppe oft deutliche Unterschiede. Besonders schwere und chronische Verläufe sind sicherlich unterrepräsentiert, da sie von vornherein, besonders aus Gründen der histochemischen Differenzierbarkeit, in unserem Untersuchungsgut ausgeklammert werden mußten.

Die Ergebnisse weisen für Fläche, Formfaktor, den Anteil des Interstitiums und das Zahlenverhältnis auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Abweichung der Mittelwerte vom Normalbereich und der Krankheitsdauer hin; diese sind in der Übersicht (Tab. 17) zusammengefaßt.

FLÄCHE (μ^2)

Dauer	Mittelwert I			Mittelwert II			Var.koeff. I			Var.koeff. II		
	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.
bis zu 6 Mon.	3020	5340	---	3050	5760	---	37	55	---	48	67	---
bis zu 1 Jahr	2850	4720	5810	2030	4301	4690	45	68	90	57	107	112
über 1 Jahr	4420	3820	4670	4690	2230	1160	45	85	91	77	147	189

FORMFAKTOR

Dauer	Mittelwert I			Mittelwert II			Var.koeff. I			Var.koeff. II		
	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.
bis zu 6 Mon.	754	716	---	690	686	---	15	19	---	20	22	---
bis zu 1 Jahr	735	691	599	686	660	611	17	21	28	22	25	36
über 1 Jahr	730	674	664	670	614	590	17	24	28	26	32	37

INTERSTITIUM U. NUMERISCHES VERHÄLTNIS TYP I/TYP II-FASER

Dauer	Interstitium (%)			Zahl I/II		
	periph.	prox.	neur.	periph.	prox.	neur.
bis zu 6 Mon.	13	12	---	156	107	---
bis zu 1 Jahr	16	17	16	132	110	120
über 1 Jahr	19	20	17	133	61	86

Tab 17: Änderung der metrischen Ergebnisse mit der Krankheitsdauer
(I = Typ I-Faser; II = Typ II-Faser)

a) Fläche

Bei der peripheren Polyneuropathie geht die Entwicklung der Muskelquerschnittsfläche von der bis zu einem Jahr rasch progredienten Atrophie, mit Betonung der Typ II-Faser, zur Typ I-betonten Hypertrophie bei chronischen Verläufen.

Bei der nukleären Muskelatrophie geht die Entwicklung von der bis zu 1 Jahr abnehmenden Typ I-betonten Hypertrophie zur Typ II-betonten Atrophie bei leichter Typ I-Hypertrophie.

Die neurale Muskelatrophie zeigt ähnliche Ergebnisse, doch ist hier die Typ I-Hypertrophie deutlich stärker ausgeprägt, ebenso die Typ II-Atrophie bei chronischen Verläufen.

Der Flächenvariationskoeffizient beider Fasertypen steigt mit zunehmender Krankheitsdauer von der peripheren Polyneuropathie über die nukleäre Atrophie bis zur neuralen Atrophie. Die Differenz der VK für die Typ I-Faser und die Typ II-Faser nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer und innerhalb der Krankheitsgruppen deutlich zu, die Typ II-Faser eilt gewissermaßen der Typ I-Faser voraus.

b) Formfaktor

Der Formfaktor nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer und Generalisation des neurogenen Prozesses für beide Fasertypen der peripheren Polyneuropathie und nukleären Atrophie ab: Hierbei liegen die Werte für die Typ II-Faser deutlich unter denen für die Typ I-Faser. Dies gilt auch für die neurale Muskelatrophie, doch steigt hier der Formfaktor für die Typ I-Fasern an (entsprechend der zunehmenden Hypertrophie), während er für die Typ II-Faser nur gering abfällt. Die Differenz zwischen den Werten für die beiden Fasertypen steigt mit zunehmender Atrophie an und sinkt von der peripheren Polyneuropathie zur neuralen Muskelatrophie, d.h. hier findet sich eine zunehmende Veränderung beider Fasertypen.

Der VK des Formfaktors steigt mit zunehmender Krankheitsdauer und innerhalb der Gruppen an, er bleibt nur bei der neuralen

Muskelatrophie auf gleichem Niveau. Die Formschwankungen liegen für die Typ II-Faser höher als für die Typ I-Faser.

c) Interstitium und numerisches Verhältnis Typ I-/Typ II-Faser

Der Anteil des Interstitiums an der Faszikelfläche steigt mit zunehmender Krankheitsdauer und zeigt innerhalb der Krankheitsgruppen keine wesentlichen Unterschiede. Mit zunehmender Krankheitsdauer und Typ II-Atrophie geht das zahlenmäßige Überwiegen der Typ I-Faser zurück. Besonders auffällig ist das Vorherrschen der Typ II-Faser bei der proximalen Läsion des peripheren Neurons und der neuralen Muskelatrophie bei Verläufen von mehr als einem Jahr.

Stellt man diese Ergebnisse mit den klinischen Befunden und dem lichtmikroskopischen Bild in Zusammenhang, so lassen sich folgende Charakteristika des Krankheitsverlaufes herausstellen:

aa) Zu Beginn einer peripheren Polyneuropathie atrophieren besonders die Typ II-Fasern. Diese ändern mit zunehmender Schrumpfung ihre polyedrische Form zuerst in eine stark polygonale, ausgezipfelte, dann wieder eher runde. Die Kerne haben einen tigroiden Nukleolus und werden pyknotisch. Dieser Prozeß erfaßt immer mehr einzeln zerstreute bzw. in kleinsten Grüppchen zusammengefaßte Fasern, bis sie schließlich das ganze Parenchym durchziehen. Die oxydativen Enzymaktivitäten sind oft erhöht.

Unterschiedlich verhält sich das Restparenchym: Bei sehr akuten klinischen Verläufen und insbesondere bei entzündlichen und degenerativen Veränderungen im Muskelparenchym atrophieren auch die Typ I-Fasern. Sie sind mehr durch degenerative Veränderungen gekennzeichnet und weniger stark atrophiert als die Typ II-Fasern. Bei langsamer progredienten klinischen Verläufen sind die Typ I-Fasern oft hypertrophiert, die Kalibervariationen sind vermehrt, die Kerne sind aktiviert und liegen zentral. Die reziproken Enzymaktivitäten gehen verloren. Bei besonders

langen und langsam fortschreitenden Erkrankungen der peripheren Nerven, die in der Regel erst spät zu Muskelatrophien führen, dominiert die Hypertrophie strukturell unauffälliger Muskelfasern, die oft in größeren Verbänden desselben histochemischen Typs beeinanderliegen. Neben einzelnen atrophierten Fasern sieht man unterschiedlich große, regenerierende Muskelfasern. Diese zeichnen sich aus durch eine Kernvermehrung; die Kerne haben eine vesikuläre Karyoplasmastruktur und einen prominenten Nucleolus. In diesen stärker basophilen Fasern liegen die Kerne auch oft in der Mitte.

- bb) Auch die neurale Muskelatrophie beginnt mit der oben beschriebenen Typ II-Atrophie. Daneben sieht man besonders deutlich vergrößerte Typ I-Fasern, die abgerundet sind und aktivierte zentrale Kerne haben. Das Restparenchym ist ohne strukturelle Veränderungen hypertrophiert; beide Fasertypen nehmen an diesem Prozeß teil. Mit zunehmender Krankheitsdauer bilden sich immer größere Gruppen atrophischer Typ II-Fasern, die die Fibrillen verlieren und terminal atrophisch werden. Hypertrophierte Typ II-Fasern im Restgewebe werden zunehmend in diesen Prozeß einbezogen. Diese sind dann nicht mehr sicher nach der ATPase-Reaktion dem Typ II zuzuordnen; nach dem Ausfall der oxydativen Enzyme gehören sie dem Typ I an. Gleichzeitig nimmt die Zahl hypertrophierter Typ I-Fasern mit runder Form und zentralen, aktivierten Kernen zu. Schließlich sieht man eine faszikuläre Typ II-Atrophie mit erhöhten oxydativen Enzymen, und der restliche Muskelquerschnitt besteht fast nur noch aus veränderten Typ I-Fasern, die nicht immer hohe oxydative Enzymaktivitäten aufweisen. Im weiteren Verlauf kommt es auch in diesen Fasern zu degenerativen Veränderungen, die oft im Faserzentrum beginnen und erst zur Atrophie, dann auch bis zum partiellen Zerfall der Faser führen.

Während im Beginn des pathologischen Geschehens Muskelatrophien zwar deutlich werden, schwere Paralysen aber fehlen, sind diese

in späten Stadien immer vorhanden.

- cc) Nukleäre Prozesse zeigen in der Muskelpathologie prinzipiell denselben Ablauf wie die neurale Muskelatrophie. Durch die lange Persistenz nicht geschädigter Muskelfasern und stärkere interkurrierende degenerative, und gelegentlich auch regenerative Prozesse verwischt sich das Bild. Metrisch drückt sich dies in einer weniger starken Polarisierung in Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie aus. Histologisch bleibt die gruppierte oder netzförmige Atrophie länger das diagnostisch auffallendste Kriterium: Erst bei besonders chronischen klinischen Verläufen sieht man die felderförmige oder faszikuläre Typ II-Atrophie und inselförmige Typ I-Hypertrophie wie bei der neuralen Muskelatrophie.

VI. Diskussion

1. Diskussion der Ergebnisse und pathogenetische Aspekte

In der Diskussion sollen zunächst die eigenen Ergebnisse nochmals kurz zusammengefaßt werden. Soweit vergleichbare metrische Ergebnisse von Muskelbiopsien aus der Literatur vorliegen, werden sie den eigenen gegenübergestellt, doch finden sich gerade für die Polyneuropathien nur selten Daten für ätiologisch einheitliche Gruppen. Dagegen sind detaillierte Befunde zur Neuropathologie und Pathogenese verschiedener Affektionen des peripheren Motoneurons in kaum zu überschauender Zahl vorhanden. Ihnen soll insoweit besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, als sie die Grundlage pathologischer Veränderungen in der Muskulatur sind. Die muskelbiptischen Ergebnisse können so in einigen Punkten erklärt oder zumindest diskutiert werden. Verschiedene Aspekte in der klinischen Symptomatik gewinnen durch die dargestellten Veränderungen in der motorischen Einheit an Bedeutung.

Entsprechend der eingangs skizzierten Fragestellung erfolgt die Diskussion der Ergebnisse mit der Zielsetzung, die klinischen und biptischen Ergebnisse unterschiedlicher Krankheitsbilder und -verläufe der Ätiologie, Pathogenese und Lokalisation der Läsion innerhalb der motorischen Einheiten gegenüberzustellen. Hieraus können sich Hinweise auf verschiedene ursachen-spezifische Neuropathieformen ergeben, die sich in unterschiedlichen Reaktionsmustern der beiden Hauptfasertypen widerspiegeln.

Der normale menschliche Skelettmuskel und die inaktivitätsbedingte Muskelatrophie bilden den Bezugspunkt in der morphologischen und metrischen Diagnostik neurogener Muskelatrophien; eine kurze Besprechung ihrer Charakteristika wird daher der Diskussion neurogener Muskelatrophien vorangestellt.

1.1. Normaler menschlicher Skelettmuskel

Der quergeschnittene normale Skelettmuskel zeigt enzymhistochemisch ein Schachbrettmuster aus Typ I- und Typ II-Fasern. Alle Fasern eines Typ sind annähernd gleich groß; daraus resultiert im Megahistogramm eine Normalverteilung. Die mittlere Fasergröße zeigt nach den vorliegenden Ergebnissen eine gute Übereinstimmung mit den Angaben aus der Literatur (EDSTRÖM u. NYSTRÖM, 1969; PICKART, 1974; PONGRATZ, 1976), wenn auch Edström und Nyström etwas größere Faserflächen ermittelt haben, Pickart eher kleinere. 20 von Pongratz untersuchte Biopsien wurden unter Hinzunahme weiterer 19 Biopsien nochmals vermessen. Trotz methodischer Unterschiede liegt die Abweichung der Mittelwerte bei nur $100 \mu\text{m}^2$.

Die detaillierte Analyse des Normalkollektivs bestätigt in einigen Punkten schon bekannte Tatsachen (EDSTRÖM und NYSTRÖM, 1969; SUCHENWIRTH und BUNDSCHU, 1970; BROCKE und ENGEL, 1969; PICKART, 1974; PONGRATZ, 1976; JERUSALEM, 1979): Die Typ II-Faser ist größer als die Typ I-Faser. Diese Differenz ist beim Mann deutlich größer als bei der Frau. In keinem Fall finden sich höhere Werte für die Typ I-Faser im weiblichen Muskel, wie von BROCKE und ENGEL beschrieben. In der distalen Muskulatur sind die Typ II-Fasern größer als in der proximalen.

Durch den Vergleich der Werte für die Faserfläche mit dem ermittelten Faserumfang und der maximalen Projektion werden Rückschlüsse auf die Faserform ermöglicht. Als besonders aussagekräftig erweist sich der sog. Formfaktor, der für jede einzelne Faser aus Fläche und Umfang berechnet wurde. Im Mittel liegt er bei 777; dies entspricht der polygonalen Form normaler Muskelfasern. Etwas tiefere Werte finden sich für die Typ II-Fasern, insbesondere auch bei der Frau.

Die Typ II-Faser variiert in Größe und Form stärker als die Typ I-Faser; dies ist in der distalen Muskulatur etwas ausgeprägter als in der proximalen, und zusätzlich bei der Frau stärker als beim Mann.

In der proximalen Muskulatur überwiegt zahlenmäßig die Typ II-Fasern, in der distalen Muskulatur die Typ I-Faser. Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse zeigen unsere Ergebnisse, daß im Muskel des Mannes insgesamt mehr Typ II-Fasern zu finden sind als im Muskel der Frau.

Der Anteil des Interstitiums liegt unabhängig von der Biopsiestelle bei 9%; vergleichbare Ergebnisse aus der Literatur liegen nicht vor.

In Abhängigkeit vom Alter des Menschen nimmt besonders die Typ II-Faser in jungen Jahren an Größe zu und wird jenseits des 30. Lebensjahres wieder zunehmend kleiner. Entsprechend wird der Formfaktor zunächst kleiner und dann wieder größer.

Die Form- und Kalibervariationen nehmen zunächst zu und dann wieder ab. Etwas aus dem Rahmen fällt die Gruppe der über 60-jährigen. Die Form- und Kalibervariationen sind hier am deutlichsten ausgeprägt, der Formfaktor ist am niedrigsten, die Zahl der Typ II-Fasern am geringsten und der Anteil des Interstitiums beträgt weniger als 50% der anderen Altersgruppen.

Damit bestätigen die eigenen Untersuchungsergebnisse, daß nicht nur die Biopsiestelle einen Einfluß auf die metrischen Ergebnisse hat, sondern auch individuelle Unterschiede im normalen menschlichen Muskel bestehen. Zusammenfassend läßt sich von einer größeren Variabilität der Typ II-Faser sprechen, die vor allem in den distalen Muskeln, insbesondere der Frau, zum Tragen kommt. In der Regel treten diese Unterschiede aber gegenüber den Veränderungen im erkrankten Muskel quantitativ so stark in den Hintergrund,

daß nur die unterschiedliche Häufigkeit der Fasertypen in proximalen und distalen Muskeln in der Auswertung der neurogenen Muskelatrophien berücksichtigt werden muß.

Auf zwei Punkte soll noch näher eingegangen werden: Die unterschiedliche Häufigkeit der Fasertypen und die Altersveränderungen im Muskel.

Analog zu der unterschiedlichen Häufigkeit der Fasertypen verhalten sich die biochemisch bestimmbaren Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels (KLEINE und HEENE, 1973; LANGOHR et al., 1975). Die für die Typ II-Fasern charakteristischen Enzyme der Glykogenolyse, Glykolyse und der alpha-Glycerophosphat-Oxydation haben im *M. biceps brachii* signifikant höhere Aktivitäten als im *M. tibialis anterior*.

Einschränkend muß allerdings für diese Untersuchungsergebnisse, sowie für die morphologischen Befunde, bedacht werden, inwieweit die Exzision aus oberflächlichen Faserbündeln für die unterschiedliche Häufigkeit der Fasertypen von Bedeutung ist. Oberflächlich sind im *M. deltoideus*, *biceps brachii* und *rectus femoris* mehr Typ II-Fasern zu finden, in tieferen Schichten dagegen mehr Typ I-Fasern. Dieses Verhalten gilt nicht für den *M. tibialis anterior* (JENNEKENS et al., 1971).

Die unterschiedliche Zahl der Fasertypen erscheint jedoch insgesamt funktionell sinnvoll. Das Vorherrschen der Typ I-Fasern in der distalen Beinmuskulatur entspricht der stärkeren tonischen Funktion, das der Typ II-Fasern in der proximalen Muskulatur der mehr phasischen (SULEMENA und SUCHENWIRTH, 1972; JOHNSON et al., 1973). Ein Zusammenhang der NLG mit der Differenzierung der Fasertypen läßt sich vermuten. Wo in proximalen Muskelgruppen die übliche Messung der NLG nicht möglich ist, kann sie anhand des F-Wave und H-Reflexes geschätzt werden. Die NLG ist schneller in den proximalen Segmenten der motorischen Nervenfasern desselben Muskels und liegt

auch in den die proximale Muskulatur innervierenden Nervenfasern deutlich höher als distal (PANAYIOTOPOULOS et al., 1978).

Immer wieder wird in der Literatur auf Altersveränderungen im Skelettmuskel hingewiesen. Obwohl die Nervendegeneration ab dem siebten Lebensjahrzehnt deutlich wird, findet sie wahrscheinlich schon ab dem frühen Erwachsenenalter statt. Biopsien mit Hinweisen auf eine neurogene Atrophie im Sinne einer senilen Neuropathie, die zumeist in einer disseminierten oder gruppierten Atrophie besonders der Typ II-Fasern bestehen (MOORE et al., 1971; TOMONAGA, 1977), und vor allem an den unteren Extremitäten deutlich werden, wurden für unser Normalkollektiv bewußt ausgeklammert. Geringe Abweichungen der metrischen Ergebnisse ohne weitere Zeichen einer neurogenen Atrophie dagegen sind bei den über 60-jährigen als durchaus physiologisch anzusehen. Man sollte daher auf eine weitgehend repräsentative Altersverteilung von 16 bis zu 65 Jahren nicht verzichten.

1.2. Inaktivitätsbedingte Muskelatrophien

Um die sicherlich oft vorhandene sekundäre Inaktivitätsatrophie bei neurogenen Muskelatrophien differentialdiagnostisch beurteilen zu können, soll noch kurz auf die Veränderungen immobilisierter Muskeln eingegangen werden.

Die unter diesem Aspekt ausgewählten und untersuchten sieben Biopsien stammen von Patienten, bei welchen nach der Klinik sowie dem Ergebnis der elektromyographischen Untersuchung keine neuromuskuläre Erkrankung nachweisbar war, und ausreichende Hinweise auf eine ausschließlich inaktivitätsbedingte Genese der Muskelatrophie vorlagen.

Aus der Literatur liegen für die Inaktivitätsatrophie des Skelettmuskels verschiedene neuere physiologische und biochemische Untersuchungen vor (s. MAX et al., 1971; WOLF et al., 1971; MAX 1972/73; BOOTH und KELSO 1973; RIFENBERICK et al., 1973; RIFENBERICK und MAX 1974). Die morphologischen Veränderungen sind bisher aber nur unzureichend quantifiziert (KARPATI und ENGEL, 1968; PATEL et al., 1969; COOPER 1972; MAIER et al., 1972; SUCHENWIRTH et al., 1972; TOMANEK und LUND 1974; TOSI und JERUSALEM 1976, JAFFE et al., 1978).

Das histologische Bild ist geprägt von einer gleichmäßigen Atrophie beider Fasertypen, die fast alle Fasern erfaßt. Metrisch fällt eine quantitativ deutlichere Atrophie der Typ II-Fasern auf. Der Formfaktor liegt außerhalb des Normalbereiches. Abgesehen von den pathologischen Größenverhältnissen bestehen keine strukturellen Unterschiede zum normalen Skelettmuskel.

Obwohl die Typ II-Fasern stärker atrophiert sind als die Typ I-Fasern, kommt der Typ I-Atrophie die größere differentialdiagnostische Wertigkeit zu. Die Atrophie der Typ II-Faser findet sich relativ unspezifisch bei verschiedensten neuromuskulären Erkrankungen (PONGRATZ, 1976), so daß erst die zusätzliche Atrophie der Typ I-Fasern eine Inaktivitätsatrophie anzeigt.

1.3. Neurogene Muskelatrophien

Jeder pathologische Prozeß im peripheren Motoneuron, ob angeboren oder erworben, gleich welcher Ätiologie, führt auf verschiedenem Niveau zu einer Störung der Muskelinnervation. Unter Heranziehung elektrophysiologischer und muskelbiopischer Befunde kann man klinisch meist zwischen peripher und proximal gelegenen Läsionen unterscheiden. Die peripher bedingten Muskelatrophien betreffen primär das Nervenkel mit seinen Endaufzweigungen, die proximal bedingten das Vorderhorn bzw. die vordere Wurzel.

1.3.1. Peripher bedingte Muskelatrophien bei Polyneuropathie, neuraler Muskelatrophie und Friedreich'scher Ataxie

Die primär distale Läsion der motorischen Einheit ist immer noch ein problemreiches Kapitel in der Neurologie. Zwar sind das klinische Erscheinungsbild und zahlreiche ätiologische Faktoren eingehend beschrieben, aber eine befriedigende nosologische Aufschlüsselung scheitert oft an der großen Unklarheit über die zugrundeliegenden neuropathologischen Prozesse.

Differenziert werden die peripheren Nervenkrankheiten schon in den ersten übersichtlichen Zusammenstellungen (LEYDEN, 1888; OPPENHEIM, 1894; REMAK und FLATEAU, 1900), aber nur nach ihrer topischen Verteilung in Mono- und Polyneuritiden oder nach ihrer Ätiologie in entzündliche, dyskrasische und toxische Formen.

Für die Mononeuritiden fanden sich bald eigenständige pathogenetische Faktoren (s. MUMENTHALER und SCHLIACK, 1965). Bei den Polyneuritiden wurde lange Zeit ein einheitliches neuritisches Geschehen angenommen, nicht zuletzt wegen der relativen Monomorphie der lichtmikroskopischen Befunde. Einzelne Syndrome - wie die entzündliche interstitielle Neuritis (LEYDEN 1880/88), die degenerativ oder parenchymatöse Neuritis (JOFFROY 1879) und die "névrite segmentaire périaxonale" (COMBAULT 1880/81) - wurden abgegrenzt.

Teilweise wurden sie aber auch nebeneinander angetroffen, so daß man bei verschiedenen Neuropathien nur quantitative Unterschiede feststellen konnte. Trotz neuerer Untersuchungen zur morphologischen Differenzierung verschiedener Schädigungstypen des peripheren Nerven (KRÜCKE, 1955, 1959, 1962; SLUGA, 1974) hat die gewisse Resignation über die wenig spezifischen neuropathologischen Befunde (BODECHTEL, 1963; SCHEID, 1963) weiterhin ihre Berechtigung.

Es ist unmöglich, jede Ursache einer peripheren PN zu berücksichtigen und einem eigenständigen Läsionstyp des peripheren Motoneurons zuzuordnen. Nur die wichtigsten Ätiologien sind hier aufgeführt. Dennoch soll versucht werden, die ätiologischen Gruppen mit gemeinsamen myopathologischen Charakteristika abgrenzbaren neuropathologischen Befunden gegenüberzustellen. Da von den hier untersuchten Patienten keine Nervenbiopsien vorliegen, muß bezüglich der Veränderungen im peripheren Nerven die Literatur herangezogen werden. Dies erscheint aufgrund der engen Beziehung zwischen Nerv und Muskel durchaus statthaft.

Läsionstypen des peripheren Motoneurons: Die primär axonale und primär demyelinisierende Polyneuropathie

Die beiden Haupttypen pathologischer Prozesse im peripheren Motoneuron sind die axonale Degeneration und die segmentale Entmarkung, als deren Prototypen die traumatische und die sog. hypertrophe Neuropathie beschrieben sind: WALLER studierte 1850 den N. glossopharyngeus und hypoglossus des Frosches und charakterisierte als erster die Vorgänge der Nervenfaserdegeneration, die der axonalen Kontinuitätsdurchtrennung folgen; GOMBAULT und MALLET charakterisierten 1889 die hypertrophen Neuropathien.

Die primär axonalen Polyneuropathien hatten als PN mit Waller'scher Degeneration die bisher größte Beachtung in der Literatur gefunden.

Axonale PN führen zu einem Axon- und Markscheidenverlust des peripheren Nerven, doch ist die Waller'sche Degeneration das Sekundärsyndrom nach primärer Schädigung des Axons

(Lichtmikroskopische Befunde: WALLER, 1850/52; CAJAL, 1928; KRÜCKE, 1955. Elektronenmikroskopische Untersuchungen: TERRY und HARKIN, 1955; VIAL, 1958; GLIMSTEDT und WOHLFART, 1960; WEBSTER, 1962; WECHSLER und HAGER, 1962; LEE, 1963; NATHANIEL und PEASE, 1963; O'DALY und IMAEDA, 1967; SEILER und SCHRÖDER, 1970).

Durch eine Waller'sche Degeneration charakterisierte Neuropathien sind besonders als toxische Formen häufig beschrieben (Zsfg. s. SLUGA, 1974), weiterhin bei Mangelsyndromen. Neben der exogenen Vergiftung treten chronischer Alkoholabusus (DYCK et al., 1968; WALSH und McLEOD, 1970), Beri-Beri (PEKELHARING und WINKLER, 1893; DENNY-BROWN, 1958), akute intermittierende Porphyrie (CAVANAGH und MELLICK, 1965), Friedreich'sche Ataxie und einige Formen der diabetischen PN (SLUGA, 1974) als weitere Ursachen auf.

Von der Reduktion der Gesamtfaserdichte im peripheren Nerven sind initial nur die größten Nervenfasern betroffen, kleine liegen oft sogar größenmäßig oberhalb der Norm (Alkohol: WALSH und McLEOD, 1970; BRADLEY et al., 1978; Thalidomid: FULLERTON und O'SULLIVAN, 1968; O'SULLIVAN und SWALLOW, 1968; INH: OCHOA, 1970; M. Friedreich: DYCK et al., 1968; McLEOD, 1971). Überträgt man dieses Modell eines kontinuierlich-absteigenden Läsionstyps axonaler PN (SLUGA, 1974) im N. suralis auf die Größenverhältnisse im gemischten Nerven (s. ERLANGER und GASSER, 1937; GANONG, 1971), so ist anzunehmen, daß auch die größtkalibrigen A-alpha-Motoneurone früh betroffen sind. Wenn sich auch Beziehungen zwischen dem Ausfall der größten Nervenfasern und den klinischen Manifestationen herstellen lassen, so ergeben sich für die Pathogenese nur wenige Hinweise auf fasertypische Läsionen. Die bekannten Fakten, daß

großkalibrige Markfasern eher druckempfindlich sind, und die kleinkalibrigen eine gewisse Vulnerabilität gegenüber chemischen Substanzen (Cocain, Lokalanästhetika) aufweisen, helfen nicht weiter.

Überblickt man die bisher nachgewiesenen Faktoren für die Pathogenese axonaler Neuropathien, so läßt sich besonders aufgrund der unterschiedlichen Entstehungsbedingungen zwischen einer primär dystrophischen und desintegrativen Form unterscheiden:

Desintegrative Veränderungen werden als klassischer Befund bei Kontinuitätsdurchtrennung des Axons angetroffen, und zeigen sich im peripheren Nerven als axonaler Strukturzerfall mit akut-subakut einsetzender Totalläsion zahlreicher Nervenfasern. Zugrunde liegt eine intermediäre Stoffwechselstörung, die sich auch oder besonders im Nervengewebe auswirken kann, wobei in erster Linie das Axon selbst betroffen ist.

Dystrophische Veränderungen zeigen sich im peripheren Nerven als axonale Strukturvermehrung mit subakut-chronischer und lange produktiver Partialläsion einzelner Nervenfasern. Zur Diskussion stehen neuronenspezifische Mechanismen, die über eine metabolische Störung der Nervenzelle zu Veränderungen des Axonflow führen und über einen dying back-Mechanismus die Neuropathie manifestieren.

Bei den primär demyelinisierenden PN ist der Befall der Markscheiden bei primärer Aussparung der Axone nicht so häufig beschrieben, wie die sekundäre Waller'sche Degeneration. Segmentale Entmarkungen wurden als dominierende und krankheitsspezifische Veränderungen zuerst nur für die Blei-PN sowie die diphterische PN beschrieben (VEITH, 1949; FISHER, 1956; WAKSMAN et al., 1957; FULLERTON, 1966).

Weitere durch segmentale Entmarkungen charakterisierte Neuropathien stellen die sog. hypertrophen Formen der peronealen Muskelatrophie (GUTRECHT u. DYCK, 1966; WELLER, 1967; DYCK et al., 1968; BEHSE und BUCHTHAL, 1977; LOW et al., 1978), die PN bei primärer Amyloidose (ANDRADE, 1968; DYCK und LAMBERT, 1969), beim Lupus erythematoses (JUVARRA et al., 1978), beim Guillain-Barré-Syndrom (ASHBURY et al., 1969) sowie bei rezidivierenden Polyneuritiden (KRÜCKE, 1955; THOMAS et al., 1969; PRINEAS, 1970, 1971) dar.

Quantitative Untersuchungen des Markfaserspektrums zeigen eine initiale Reduktion nicht nur der allergrößten, sondern aller großen Nervenfasern (SLUGA, 1974; BEHSE und BUCHTHAL, 1977; JUVARRA, 1978; LOW et al., 1978). Auffallend ist die lange Persistenz mittelkalibrieriger Fasergruppen, während kleinkalibrige ebenfalls bald betroffen sind, wie insbesondere für die neurale Muskelatrophie beschrieben (GUTRECHT und DYCK, 1966; WELLER, 1967; DYCK et al., 1968; ZACKS et al., 1968; SLUGA, 1974; BEHSE und BUCHTHAL, 1977).

Ebenso wie der Faserspektrumbefall bleibt auch die Pathogenese demyelinisierender Neuropathien nicht erklärbar und gibt lediglich zu einigen Spekulationen Anlaß. Von den Erfahrungen der axonalen Neuropathie ausgehend, bei der sich die Axonveränderungen als prozeßbezogen erwiesen hatten, wurde erwartet, daß in den hochdifferenzierten Myelinlemellen, in Abhängigkeit von der Ätiologie, verschiedene Veränderungen nachweisbar werden. Doch die Schädigung der Myelinscheiden läuft nach einem einheitlichen, wenig spezifischen Muster ab (SLUGA, 1974), das weitgehend einer konkurrierenden De- und Remyelinisierung entspricht (WELLER, 1967; DYCK, 1966/68/69; THOMAS und LASCELLES, 1966; ZACKS et al., 1969). Von den meisten Autoren wird angenommen, daß unterschiedliche hereditäre oder erworbene Läsionsfaktoren, die der Demyelinisierung vorgelagert sind, über eine Störung der Schwannzellfunktion die Aufrechterhaltung des Myelins verhindern (THOMAS und LASCELLES, 1967;

WELLER und DAS GUPTA, 1968; ZACKS et al., 1968).

Diese neuropathologischen Befunde bilden den Hintergrund in der Diskussion der klinischen und muskelbiptischen Ergebnisse bei peripheren Polyneuropathien. Welche Spezifität kommt nun den verschiedenen Läsionstypen der Polyneuropathien zu? Mit welchen metrisch erfaßbaren Veränderungen der Fasertypen lassen sie sich in Beziehung setzen? Wenn Korrelationen zwischen den Veränderungen des peripheren Nerven und der Muskulatur bestehen, sind sie Repräsentanten von Einzelkrankheiten oder Reaktionsmuster von Krankheitsgruppen? Diese Fragen können zum Teil beantwortet werden, wenn man von der führenden Veränderung in der Muskelbiopsie ausgeht.

1.3.1.1. Die Polyneuropathien mit gemischter Atrophie bei Diabetes mellitus, Gefäßprozessen und Paraproteinämie

Nach den vorliegenden Ergebnissen erweist sich der Erkrankungstyp dieser Gruppe als akute, asymmetrische, proximal betonte, vorwiegend motorische PN. Neben hochgradigen Muskelatrophien und Paresen, die oft dem Bild einer Mononeuritis multiplex bzw. Schwerpunktpolyneuritis entsprechen, fallen unregelmäßig verteilte, distal betonte Sensibilitätsstörungen und Dysästhesien auf.

Die myopathologischen Veränderungen sind diagnostisch oft unspezifisch; es dominiert die metrisch nachweisbare allgemeine Verschmächtigung des gesamten Muskelparenchyms, und eine deutliche Vermehrung des Interstitiums.

Die metrischen Ergebnisse lassen sich am ehesten mit der in der Literatur beschriebenen Atrophie beider Fasertypen bei akuter PN vergleichen (PONGRATZ, 1976).

Neuropathologische Grundlagen

Die PN mit gemischter Atrophie sind vorwiegend vasculär bedingt; die pathologischen Störungen der vasa nervorum, der Myelinscheiden und der Axone können aber auch als selbständige Typen nebeneinander manifest werden oder sich im Gefolge von Sekundärreaktionen einander aufpropfen (BISCHOFF, 1963/1970; SLUGA, 1974). Gefäßveränderungen bedingen eine sekundäre Läsion der Myelinscheide und des Axons, so daß man von einer vasculären PN vom Mischtyp sprechen kann.

In der Literatur werden teils axonale Schädigungen in den Vordergrund gestellt (Diabetes mellitus: BISCHOFF, 1968; CHOPRA et al., 1969; SLUGA, 1974; SPALKE, 1977; Ischämie: CHOPRA und HURWITZ, 1967, EAMES und LANGE, 1967), andererseits primär demyelinisierende Prozesse besonders betont

(Diabetes mellitus: THOMAS und LASCELLES, 1965, 1966; BALLIN und THOMAS, 1968; CHOPRA et al., 1969; BISCHOFF, 1968, 1970; SLUGA, 1974; KOZAK et al., 1977; Ischämie: CHOPRA und HURWITZ, 1967; EAMES und LANGE, 1967; Myelom: VIKTOR et al., 1958; HASSELVICK, 1969; DAYAN et al., 1971).

Für die Pathogenese der Polyneuropathien beim Diabetes mellitus und der Paraproteinämie kommt vasculären Faktoren entscheidende Bedeutung zu (Diabetes mellitus: WOLTMANN und WILDER, 1929; MARTIN, 1953; FAGERBERG, 1959; RAFF et al., 1968; RAFF und ASHBURY, 1968; ASHBURY, 1970; Paraproteinämie: KRÜCKE, 1955, 1963; HASSELVICK, 1969).

Obwohl der periphere Nerv durch einen ausgeprägten Plexus von Blutgefäßen einer Ischämie gegenüber relativ unempfindlich ist, tritt die vasculäre Schädigung nicht erst bei einer generalisierten Affektion der kleinen Gefäße (s. ASHBURY, 1970, HUTCHINSON, 1970) ein. Der Verschluß mehrerer größerer zuführender Gefäße (WOLTMANN und WILDER, 1929; MARTIN, 1953) oder vieler kleiner vasa nervorum (FAGERBERG, 1959) kann die Neuropathie manifestieren (s. BRADLEY, 1974). Die pathologischen Veränderungen haben selten Infarktcharakter (s. KRÜCKE, 1955). Auch RAFF und ASHBURY konnten bei einer großen Zahl von untersuchten Nerven axonale Degenerationen und Demyelinisierungen nur in drei Fällen mit dem Verschluß von kleinen endoneuralen Arterien in Zusammenhang bringen. Die restlichen zeigten keine lokale Obstruktion, aber diffuse endotheliale Proliferation und Verengung der Arteriolen und Kapillaren. In diesen Gefäßen fanden sich Anhäufungen von PAS-positiven Materialien (FAGERBERG, 1959), die als reduplizierte endotheliale Basalmembranen mit Glykogeneinlagerungen identifiziert wurden (BISCHOFF, 1968).

In Abhängigkeit vom Grad der vasculären Läsion treten segmentale Entmarkungen auf, denen bald Axondegenerationen folgen (s. EAMES

und LANGE, 1967; CHOPRA und HURWITZ, 1967; CHOPRA et al., 1969).

Myopathologische Befunde

Bei klinisch und elektrophysiologisch eindeutigen Befunden im Sinne einer Schädigung des peripheren Nerven läßt sich in der Muskelbiopsie meist nur eine geringfügige neurogene Faseratrophie, disseminiert im Muskelparenchym, nachweisen. Sehr viel ausgeprägter sind häufig begleitende Veränderungen des nicht denervierten Muskelparenchyms und der intramuskulären Nervenästchen, die ihren Ausgangspunkt im Interstitium haben.

Metrisch läßt sich eine starke Zunahme des Interstitiums nachweisen, die auf Gefäßläsionen, Entzündungsreaktionen, ein vasculäres, entzündliches, oder auch - bei der diabetischen PN - metabolisch bedingtes Ödem, aber auch auf eine reaktive Bindegewebsvermehrung zurückzuführen ist. Daraus ergibt sich eine direkte Schädigung der Muskelfasern, die komprimiert oder sogar infarziert werden, wenn die Blutgefäße gleichzeitig eingengt oder verschlossen sind. Verdickungen der Basalmembran der Gefäße, die nicht nur beim Diabetes mellitus häufig nachzuweisen sind (JERUSALEM, 1979), führen über die Atrophie bis zur ischämischen Nekrose und dem herdförmigen Zerfall von Muskelfasern. Die entzündliche Abräumreaktion im Interstitium verstärkt ihrerseits wieder das Ödem, das die degenerativen Veränderungen noch zunehmen läßt. Faserdegenerationen gewinnen noch dazu an Bedeutung, wenn man in Betracht zieht, daß nur ein Teil der Nekrosen im Querschnitt sichtbar wird, da die Muskelfasern selten in ihrer ganzen Länge betroffen sind (ADAMS, 1974). Auch die terminalen Nervenästchen reagieren bekanntermaßen sehr empfindlich auf derartige Veränderungen im Interstitium (WOOLF und COERS, 1974), und sind wohl früher an der Entstehung einer neurogenen Muskelatrophie beteiligt, als die über die vasa nervorum geschädigten peripheren Nerven.

Die muskelbiptischen Befunde lassen sich daher nicht einheitlich, sondern am ehesten durch Mischsyndrome neurogener und myopathischer, bzw. reaktiver myositischer Veränderungen charakterisieren. Ein wichtiger pathogenetischer Aspekt ist die diffuse Mangeldurchblutung oder lokale Ischämie des Muskel- und Nervengewebes, wobei den degenerativen und entzündlichen Veränderungen der kleinen Muskelgefäße besondere Bedeutung zukommt. Zusätzlich macht die allgemeine Verschmächtigung des Restparenchyms noch eine sekundäre Inaktivitätsatrophie wahrscheinlich, die auch in der Ähnlichkeit der metrischen Ergebnisse zum Ausdruck kommt. Besondere Bedeutung hat hier wiederum das Verhalten der Typ I-Faser. Die schon erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen belegen, daß auch bei zusätzlicher Denervierung die Inaktivitätsatrophie über eine mögliche "Denervationshypertrophie" der Typ I-Faser dominiert, d.h., beide Fasertypen atrophieren, sobald die Spannung nachläßt.

Korrelation der Ergebnisse und klinische Relevanz

Da sich die vasculären Störungen sowohl im peripheren Nerven als vor allem auch innerhalb der Muskulatur selbst auswirken, kommt es akut zu einer hochgradigen Atrophie und Parese. Diese bedingt zusammen mit den oft vorhandenen Muskelschmerzen zusätzlich eine Inaktivitätsatrophie. Die Möglichkeit einer "Denervationshypertrophie" oder reaktiven Anpassungshypertrophie ist insbesondere auch aufgrund der direkten Schädigung der Muskulatur nicht mehr gegeben, so daß Muskelatrophien bald nachweisbar sind.

Zu der oft proximalen Ausprägung der Atrophien im Sinne einer Mononeuritis multiplex bzw. Schwerpunktpolyneuritis sind Überlegungen von Interesse, die für die vasculären Neuropathien auf die Möglichkeit hinweisen, daß "Wasserscheidenzonen" mit relativ geringer Blutversorgung in den Hauptnerven des mittleren Oberarms und Oberschenkels bestehen (DYCK et al., 1972). Die lange normale NLG spricht jedoch zusammen mit dem späten

Reflexverlust dafür, daß längere Zeit der pathologische Prozeß innerhalb des Muskelparenchyms selbst dominierend bleibt, so daß auch für die Muskulatur regionale Unterschiede in der Blutversorgung anzunehmen sind.

Schmerzen und Gefühlsstörungen bestehen vorwiegend im Bereich der unteren Extremitäten, mit distaler Betonung. Muskelschmerzen, wie sie auch bei Myositiden und Myopathien auf der Grundlage einer ischämischen Störung gesehen werden, können ihr myopathologisches Korrelat in der entzündlichen Reaktion im Bereich geschädigter Gefäße und nekrotischer Muskelfasern haben. Ob die ischämische Schädigung der Muskelfasern allein Ursache der immer wieder gefundenen allgemeinen Entzündungszeichen im Blut ist, bleibt dahingestellt. Andererseits sind auch einzelne Infarkte des peripheren Nerven oft schmerzhaft und können darüber hinaus asymmetrisch-fleckförmig verteilte Sensibilitätsstörungen zur Folge haben.

Die vasculäre PN bei Diabetes mellitus scheint eng mit der "diabetischen Amyotrophie" (GARLAND, 1955; LOCKE et al., 1963) korreliert zu sein. Unsere Ergebnisse entsprechen der Beobachtung, daß Patienten mit einer distalen sensorischen PN vor allem eine schwache und atrophische proximale Muskulatur haben, wobei besonders der M. quadriceps femoris betroffen ist (HIRSON et al., 1953; GOODMAN, 1954). Meinungsverschiedenheiten und Verwirrung herrscht über die nosologische Position der diabetischen Amyotrophie, da insbesondere der Ort des pathologischen Geschehens nicht eindeutig angegeben werden kann (BRUYN und GARLAND, 1970):

GARLAND und TAVERNER (1953) sprachen ursprünglich von einer "diabetischen Myelopathie", weil vier von fünf Patienten eine Proteinvermehrung im Liquor und drei Patienten zusätzlich Pyramidenbahnzeichen zeigten. Eine Erhöhung des Liquorproteins findet sich auch bei einer großen Zahl aller punktierten Patienten unsere:

Kollektivs, die an einer PN vom Mischtyp litten. Dieser Befund spricht für eine Mitaffektion der Nervenwurzel im Rahmen der peripheren PN. Mögliche, z.B. vasculär bedingte Affektionen des Rückenmarks gehören jedoch nicht zum Bild der diabetischen Amyotrophie. In späteren Veröffentlichungen findet man dann den Begriff der "Neuromyopathie" (BISCHOFF, 1959).

Diese Bezeichnung ist nicht nur für die vorliegende Form der diabetischen Neuropathie, sondern für die ganze Gruppe der Neuropathien vom Mischtyp akzeptabel. Neben der Läsion im peripheren Nerven, wie sie schon BRUNS (1890) für die proximale Mononeuropathie beim Diabetes mellitus angenommen hatte, muß auch ein gleichzeitiges myogenes Geschehen in Betracht gezogen werden. Auf der Basis der gemeinsamen vasculären Schädigung findet man bei den PN mit gemischter Atrophie sowohl auf der Ebene des peripheren Nerven, als auch der Muskulatur Mischsyndrome pathologischer Veränderungen. Diese Krankheitsbilder sind daher als Neuromyopathien vom Mischtyp am besten zu charakterisieren.

1.3.1.2. Die Polyneuropathien mit vermehrten Kalibervariationen bei exogener Vergiftung, Friedreich'scher Ataxie, Diabetes mellitus und chronischem Alkoholabusus

Typisch für diese Krankheitsgruppe ist die distal-symmetrische, sensibel betonte PN mit chronischem Verlauf. Das Gewebssyndrom zeigt, neben einer diskreten neurogenen Atrophie, eine ausgeprägte Regeneration und Reinnervation. Metrisch lassen sich vermehrte Kalibervariationen nachweisen. Bei der diabetischen und alkoholischen PN steht eine Hypertrophie beider Fasertypen im Vordergrund. Vergleichbare metrische Ergebnisse liegen nur spärlich vor: TOSI und JERUSALEM (1976) beschreiben für chronische PN (ohne Angaben zur Ätiologie) eine selektive Typ II-Atrophie und für chronisch-progrediente PN eine Atrophie beider Fasertypen, andererseits für die diabetische PN eine Hypertrophie beider Fasertypen. Ein derartiges metrisches Verhalten ist ansonsten von den progressiven Muskeldystrophien bekannt (TOSI und JERUSALEM, 1976; PONGRATZ, 1976; PONGRATZ und KOPPENWALLNER, 1977). Die bei der diabetischen und alkoholischen PN beschriebene Einzel-faseratrophie, bei vorherrschender Hypertrophie eines Großteils der Fasern, (COERS und HILDEBRAND, 1965) entspricht den eigenen Befunden. Für die Friedreich'sche Ataxie wurden myometrisch ebenfalls nur geringe Veränderungen nachgewiesen (PONGRATZ, 1976).

Neuropathologische Grundlagen

Überblickt man die bei dieser Gruppe von PN nachgewiesenen Veränderungen im peripheren Nerven, so zeichnet sich ein weitgehend einheitliches Reaktionsmuster ab, das als axonal-dystrophisches Geschehen zu beschreiben ist.

Axonal-dystrophische Veränderungen wurden feinstrukturell erstmals beim experimentellen Vitamin E-Mangel beschrieben (LAMPERT et al., 1964/1964). Experimentell ließen sich weiterhin ähnliche dystrophische Veränderungen bei verschiedensten anderen Intoxikationen nachweisen. Sie betreffen vor allem die Hinter-

strangkernregionen und die terminalen Abschnitte der Neuriten und Dendriten (TOCP: BISCHOFF, 1967/1970; PRINEAS, 1969; p-BAU: BLAKEMORE u. CAVANAGH, 1969; Diäthylthiocarbamat: HOWELL et al., 1970; Acrylamid: PRINEAS, 1969; Methyl-äthyl-keton: STOLTENBURG-DIDINGER et al., 1978; Nitroimidazol: MAMOLI et al., 1978; Carbondisulfid: VASILESCU und FLORESCU, 1978). Mehr in den proximalen Abschnitten der Vorderhornzellregion waren die schollenartigen "ghost cells" der β - β' Iminodipropionitril-Intoxikation zu lokalisieren (ULE, 1962; CHOU u. HARTMANN, 1964/1965).

Bei der sog. neuroaxonalen Dystrophie (SEITELBERGER, 1957) ließen sich Axondystrophien im gesamten Grau des ZNS nachweisen. Besonders waren auch hier aber wieder die spinalen Fasersysteme des Hinterstrangkernbereichs und ihre terminalen Abschnitte betroffen (HEDLEY-WHITE et al., 1967/1968; KAMOSHITA et al., 1968; HERMANN et al., 1969; TOGA et al., 1970). Die Veränderungen am peripheren Nerven sind distal lokalisiert, besonders an den intramuskulären Nervenfasern und muskulären Endorganen. Qualitativ entsprechen sie den zentralen Veränderungen, quantitativ erscheinen sie aber geringer ausgeprägt (DUNCAN et al., 1970; BERARD-BADIER et al., 1971).

So ist auch für die Friedreich'sche Ataxie die Hinterstrangaffektion als führende strukturelle Veränderung bekannt, der periphere Nerv ist eher seltener und diskreter betroffen. SLUGA (1974) fand bei der Friedreich'schen Ataxie das Vollbild der Dystrophie in allen Nervenbiopsien, wobei meist nur Teile des Axonquerschnitts betroffen waren. Weiterhin werden auch einige Formen der alkoholischen und diabetischen PN dem axonal-dystrophischen Läsionstyp zugeordnet.

Zur Pathogenese der Axondystrophien gibt es verschiedene Hypothesen (s. JELLINGER, 1973). Eine kompensatorische Axonreaktion mit erhöhter metabolischer Aktivität wird diskutiert

(LAMPERT, 1964/1964; BISCHOFF, 1967; BERARD-BADIER et al., 1971). Als Auslöser dieser reaktiven Veränderungen wird ein "dying back" auf der Basis einer Störung des Axonflows in den Vordergrund gestellt.

So beeinträchtigen Substanzen wie Colchicin und Vincristin den Axonflow und führen zu einer Strukturvermehrung im peripheren Nerven (SEIL und LAMPERT, 1960; SCHOCHET et al., 1968; SHELANSKI und WISNIEWSKI, 1969; SCHLAEPFER, 1971), welche von distal nach proximal abnimmt (TERRY und WISNIEWSKI, 1970; WISNIEWSKI und TERRY, 1970). Mit radioaktiven Substanzen kann bei der Acrylamid-PN eine Störung des Axonflows (PLEASURE et al., 1969) und eine Abnahme der Transportgeschwindigkeit der Acetylcholinesterase (BRADLEY et al., 1978) nachgewiesen werden.

Derartige Veränderungen sind nicht nur bei der toxischen PN als Ursache des dying-back belegt (BRADLEY, 1972). Auch beim Menschen sind, etwa bei der Friedreich'schen Ataxie, diese Veränderungen nachgewiesen (BRADLEY, 1978). Zur Diskussion steht, ob die Axondystrophie auch Auswirkungen auf die Dopamin-beta-hydroxylase oder das Noradrenalin hat, welche im Nerven transportiert werden (BRIMIJOIN, 1978).

Die primäre Störung, die sekundär den axonalen Transport verlangsamt, dürfte im Perikaryon anzusiedeln sein (STOLTENBURG-DIDINGER et al., 1978). Ihre Auswirkungen manifestieren sich aber am Ende der Axone (sog. letztes Wiesen-Phänomen). Auf welche Weise die Transportstörungen entstehen ist ungeklärt. Die Möglichkeiten reichen von genetisch bedingten oder erworbenen Störungen der Bildung intraneuraler Transportproteine bis hin zur möglichen Beeinträchtigung oxydativer Stoffwechselvorgänge, welche die für die Aufrechterhaltung des Transportes notwendige Energie bereitstellen. Nachgewiesen ist u.a. die Abhängigkeit des axoplasmatischen Transports von einem optimalen Kalziumspiegel, der über ein

Ca^{++} -bindendes Protein lokal reguliert wird (OCHS et al., 1978).

Myopathologische Befunde

Im myopathologischen Bild dominiert auch bei dieser Neuropathieform keineswegs die neurogene Atrophie, vielmehr steht die Begleitreaktion des Restparenchyms im Vordergrund. Sie zeigt stark vermehrte Kalibervariationen der Muskelfasern, teilweise im Verein mit einer deutlichen Hypertrophie. Nicht richtig erscheint es, wie gelegentlich geschehen (LOCKE et al., 1963; KOZAK et al., 1977), aus dem Fehlen einer gruppierten neurogenen Atrophie auf eine Amyotrophie ohne nervale Ätiologie zu schließen. So sprechen auch COERS und HILDEBRAND (1965) in ihrer Arbeit über die "latente" Neuropathie bei Diabetes mellitus und Alkoholismus, in der ebenfalls die Einzelfaseratrophie und starken Kalibervariationen beschrieben sind, von einer neurogenen Muskelatrophie.

Diese Fallgruppe zeigt, daß metrische Ergebnisse allein nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen, da verschiedenartige Prozesse innerhalb der Muskulatur, welche nebeneinander ablaufen, nicht unterschieden werden: Hier finden sich zwar in quantitativ geringerer Anzahl neurogen atrophische Fasern, vorwiegend im Sinn einer disseminierten Einzelfaseratrophie vom Typ II, aber auch Fasern im Stadium der Regeneration (vor allem Typ II) und Reinnervation (Typ I und II), die metrisch ebenfalls in den atrophischen Bereich fallen. Hierher gehören auch die von erhaltenen Typ I-Motoneuronen reinnervierten Typ II-Fasern, welche die Ursache des numerischen Überwiegens des Fasertyps I sein können. Der größte Teil der Muskelfasern ist strukturell unauffällig und mäßig hypertrophiert, so daß die Kompensationshypertrophie nicht denervierter, bzw. reinnervierter motorischer Einheiten das histologische Bild prägt. Enzymhistochemisches Zeichen der Reinnervation sind die Vergrößerung der motorischen Einheiten, bzw. das sog. type grouping-Phänomen und das Vorherrschen der Typ I-Fasern.

Korrelation der Ergebnisse und klinische Relevanz

Die axonale Dystrophie manifestiert sich im Sinne des sog. dying back-Mechanismus zuerst im Gebiet der motorischen Endplatte an den intramuskulären Nervenästchen und ihren terminalen Verzweigungen (AWAD, 1969; CHOKROVERTY, 1978). Da es sich entsprechend der genannten Befunde im peripheren Motoneuron vorwiegend um eine Partialläsion einzelner besonders großkalibriger Nervenfasern handelt, entsteht im Muskel eine disseminierte Atrophie der Typ II-Fasern.

Reaktive Axonveränderungen und Regenerate im peripheren Nerven (SLUGA, 1974) korrelieren gut mit Regenerationsphänomenen in der Muskulatur. Weiterhin ist durch neuropathologische Befunde belegt, daß dem Untergang terminaler Nervenfasern ein kompensatorisches sog. "collateral sprouting" nachfolgt. Die Neubildung terminaler Nervenfasern geht von den terminalen Verzweigungen offensichtlich gesunder motorischer Nervenäste aus und zeigt sich durch einen Anstieg des Innervationsverhältnisses (s. HOFFMAN, 1950; EDDS, 1953; COERS, 1955; WOLFF und MALINS, 1957; COERS und WOLFF, 1959; FARDEAU, 1962; COERS, 1962; COERS und HILDEBRAND, 1965; AWAD, 1969). Histochemisch läßt sich daher ein type grouping-Phänomen nachweisen, d.h. durch Adoption denervierter Muskelfasern vergrößerte motorische Einheiten. Da die Typ I-Fasern primär nicht denerviert sind, geht die Reinnervation von ihnen aus. Hieraus resultiert eine selektive Zunahme der Anzahl an Typ I-Fasern.

Die klinischen Befunde lassen sich gut mit diesen pathogenetischen Vorstellungen korrelieren.

Das Aussprossen neuer Nervenästchen gibt diesen Neuropathien einen chronischen Verlauf, ohne stärkere Progredienz, und kompensiert lange den Untergang einzelner Muskelfasern. Sog. small angular fibers, wie sie für einen aktiven Denervierungsprozeß charakteristisch sind, sind nur ganz selten zu sehen. Der große Anteil strukturell

unauffälliger, und im Rahmen einer Anpassungshypertrophie (ADAMS et al., 1962) mäßig vergrößerter, Muskelfasern erklärt die meist fehlenden Atrophien und nur geringen Paresen. Erst das Ungleichgewicht zwischen regressiven und regenerativen Veränderungen in der motorischen Einheit führt über den allmählich zunehmenden Verlust funktionsfähigen Muskelgewebes zur klinischen Manifestation motorischer Ausfälle.

Besonders in frühen Stadien sieht man bei diesen neurogenen Prozessen neben der "myopathisch" erscheinenden Histologie öfters myopathische EMG-Muster. Der Ausfall einzelner terminaler Nervenästchen der Motoneurone ergibt im Sinne einer partiellen Denervation verkleinerte motorische Einheiten, und somit verkürzte Aktionspotentiale mit geringen Amplituden. Daraus ergibt sich, daß differentialdiagnostisch in klinisch unklaren Grenzfällen, die elektromyographisch und muskelbiotisch allenfalls "myogene" Veränderungen zeigen, eine PN vom dystrophischen Typ wahrscheinlicher ist, als eine primäre Myopathie (s.a. FARIS und RAYES, 1971). Wenn dagegen - wie dies meistens der Fall ist - eine Reinnervation stattfindet, dokumentieren sich die vergrößerten motorischen Einheiten elektromyographisch durch eine verlängerte Dauer und vergrößerte Amplitude des Aktionspotentials, muskelbiotisch durch das type grouping-Phänomen.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ist vielfach verzögert. Neuropathologisch sind morphologische Veränderungen im peripheren Nervenkanal jedoch oft nicht nachweisbar, da diese ganz distal beginnen und sich erst im weiteren Verlauf in der Längsrichtung ausbreiten (SLUGA, 1974). Der Grund für die herabgesetzte NLG - bei fehlenden neuropathologischen Befunden - bleibt auch beim experimentellen Diabetes mellitus unklar (THOMAS, 1978). Anzunehmen ist, daß eine metabolische Störung im peripheren Nerven früher zu elektrophysiologischen als zu strukturellen Veränderungen führt.

So findet man auch bei Diabetikern ohne klinisch apparente Neuropathie eine verzögerte NLG (MULDER et al., 1961; MAYER et al., 1963).

Die gelegentlich festgestellte proximale Betonung der klinischen Symptomatik bei der toxischen PN sowie der Friedreich'schen Ataxie widerspricht nicht unbedingt der Vorstellung eines dying back-Mechanismus. Obwohl die distalen Enden der größeren Nervenfasern (die in der Regel wohl auch die längeren sind) vom dying back besonders betroffen werden, ist dieser Prozeß jedoch im Prinzip unabhängig von der Länge der Axone (CAVANAGH und MELLICK, 1965).

Von den Bedingungen axonal-dystrophischer Prozesse ausgehend, die sich initial in den größten Nervenfasern manifestieren, wäre eine selektive Atrophie der Typ II-Fasern zu erwarten. Wenn diese auch in den metrischen Ergebnissen allein nicht zum Ausdruck kommt, so bestätigt doch die differenzierte histologische Betrachtung die überwiegende Affektion der Typ II-Fasern. Eine ausschließliche Schädigung ist bei dem chronischen Verlauf dieser Neuropathien und dem breiten Spektrum pathogenetischer Faktoren unwahrscheinlich. Ein auffallender Befund bleibt die auf die toxische PN beschränkte Hypertrophie von Typ II-Fasern, die nicht nur als Anpassungshypertrophie zu interpretieren ist. Ein verminderter Abbau von Acetylcholin an der distalen Nervenendigung könnte hierbei ursächlich mitwirken, da bei experimentellen toxischen PN die Transportgeschwindigkeit für die Ach-Esterase, die das Aktionspotential modifiziert, abnimmt (BRADLEY, 1978).

Die Störung somatisch-motorischer und propriorezeptiv-sensibler Funktionen fügt sich gut in das Bild des Markfaserspektrums, das eine primäre Schädigung der dicken Axone zeigt. Auch sensible Reizerscheinungen und Schmerzen können durch den Verlust großkalibriger Nervenfasern entstehen (OCHOA, 1970).

Insgesamt muß man bei aller Verschiedenheit der Grundkrankheiten dystrophischer Neuropathien annehmen, daß sie auf verschiedenen Wegen jeweils zu einer Störung des Axonflows führen. Aufgrund dieser gemeinsamen Endstrecke kommt es nicht nur zu ähnlichen Befunden in der Nerven- und Muskelpathologie, sondern auch zu einer daraus resultierenden, einheitlichen Akzentuierung der klinischen Symptomatik. Der weitgehend gleichartige Neuropathietyp macht es somit möglich, bei den PN mit vermehrten Kalibervariationen generell auf eine axonal-dystrophische Genese zu schließen.

Die verschiedenen Typen der diabetischen und alkoholischen Neuropathie

Aufgrund der unterschiedlichen klinischen und muskelbiptischen Befunde, aus denen sich jeweils zwei Gruppen alkoholischer und diabetischer PN ergeben, erhebt sich der Verdacht, daß langjährige toxisch-metabolische Störungen auf verschiedenen Wegen zu einer Läsion peripherer Nerven führen können:

Diabetische PN müssen zum Teil der vasculären Neuromyopathie vom Mischtyp, andererseits der axonal-dystrophischen PN zugeordnet werden. Alkoholische Neuropathien sind sowohl als axonal-dystrophisch, im folgenden aber auch als desintegrativ zu klassifizieren. Klinisch kann man dabei neben einem sensibel betonten Typ mit chronischem Verlauf jeweils auch einen motorisch betonten, atrophisierenden Typ mit akutem Verlauf abgrenzen.

Die Existenz zweier unterschiedlicher Neuropathieformen bei gleicher Grundkrankheit könnte einmal auf den unterschiedlichen Grad der toxisch-metabolischen Störung zurückzuführen sein. So lag bei den diabetischen PN vom Mischtyp in allen Fällen ein manifester Diabets vor, der sich unter den acht axonal-dystrophischen PN dagegen nur dreimal nachweisen ließ. Aber auch akzidentelle Faktoren könnten von Bedeutung sein: So können auf der Grundlage der Inaktivität und der direkten Schädigung der Muskulatur bei den vasculären diabetischen PN zusätzlich die Typ I-Fasern atrophiert sein. Da die Schädigung bei den dystrophischen diabetischen PN auf die Typ II-Fasern beschränkt bleibt, ist die Reinnervation von Muskelfasern möglich. Für den unterschiedlichen Grad der Denervierung von Typ II-Fasern bei den verschiedenen axonalen alkoholischen PN könnte z.B. die Malnutrition beim Alkoholismus verantwortlich sein. Dementsprechend werden im peripheren Nerven hochgradige Faserausfälle neben disseminierten angetroffen, doch lassen sich an ein und demselben Präparat keine Übergänge zwischen den verschiedenen axonalen Prozessen nachweisen (SLUGA, 1974). Denkbar ist auch, daß diese Grundkrankheiten in ihrem Ablauf verschiedene pathogenetische

Faktoren für die Entstehung einer Neuropathie entwickeln:

Ausgeprägte Gefäßveränderungen sind als Grundlage des vasculär-atrophisierenden Typs der diabetischen PN oben besprochen. Als zweiter Reaktionsweg ist z.B. ein dying back auf der Grundlage einer metabolisch bedingten osmotischen Störung innerhalb des peripheren Motoneuron möglich: Experimentelle Untersuchungen zeigen beim Alloxan-Diabetes, daß der Nerv Glukose zwar in normaler Menge in die Zelle aufnehmen kann (und sogar unter Insulin diese Kapazität erhöht), jedoch die Utilisierung der Glukose für die Fettsäuresynthese gestört ist (FIELD und ADAMS, 1964/65; FIELD, 1966). Durch die Störung im Kohlenhydratstoffwechsel kommt es zur Anhäufung von Sorbitol, die mit einem endoneuralen Ödem verbunden ist (JAKOBSEN, 1978). Aber auch durch osmotisch aktive Glukosemoleküle sowie Elektrolytverschiebungen kann Wasser im Endoneurium zurückgehalten werden. Der periphere Nerv reagiert auf diese Veränderungen sehr empfindlich (WOOLF und COERS, 1974). Der Reichtum an Glykogen im peripheren Nerven bei diabetischen PN (SLUGA, 1974) ist ebenfalls auf die mangelhafte Verwertung und gesteigerte Neubildung von Glukose zurückzuführen.

Letztlich jedoch läßt sich bei der großen Unklarheit über die zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen die Existenz unterschiedlicher Neuropathietypen bei gleicher Grunderkrankung nicht hinreichend erklären. Dennoch sind sie durch die eigenen Ergebnisse klar voneinander abzugrenzen.

1.3.1.3. Die Polyneuropathien mit Typ II-Atrophie bei chronischem Alkoholabusus und akuter intermittierender Porphyrie

Anhand der klinischen und muskelbiptischen Befunde sind diese Fälle dem akuten, distal-symmetrischen, motorisch betonten Neuropathietyp zuzurechnen. Trotz deutlicher Muskelatrophien ist eine geringe Restaktivität der Muskulatur erhalten. Der enzymhistochemische Befund einer small group atrophy der Typ II-Fasern, bei regelrechtem Restparenchym, wird durch die metrischen Ergebnisse belegt.

Die selektive Atrophie der Typ II-Fasern bei Alkoholabusus ist nur für die chronische proximale Muskelatrophie beschrieben (ROSSOUW et al., 1977), während andere Untersucher eine Atrophie beider Fasertypen fanden (TOSI und JERUSALEM, 1976). Vergleichbare Daten für die akute intermittierende Porphyrie liegen nicht vor.

Neuropathologische Grundlagen

Eine Untergruppe der PN bei chronischem Alkoholabusus, sowie die akute intermittierende Porphyrie gehören nach den neuropathologischen Ergebnissen dem axonal-desintegrativen Neuropathietyp an (DYCK et al., 1968; WALSH und McLEOD, 1970; CAVANAGH und MELLICK, 1965; SLUGA, 1974).

Desintegrative Veränderungen werden als klassischer Befund der Waller'schen Degeneration bei einer Kontinuitätsdurchtrennung des Axons gefunden. In der Literatur werden jedoch auch bei dystrophischen Neuropathien eine Waller'sche Degeneration des distalen Abschnittes sowie desintegrative Veränderungen erwähnt, weshalb einleitend alle axonalen PN unter dem Begriff der Waller'schen Degeneration den demyelinisierenden gegenübergestellt wurden.

Größere Untersuchungen am menschlichen Nervengewebe (SLUGA, 1974) lassen allerdings keine Übergänge zwischen den verschiedenen Formen axonaler Prozesse an ein und demselben Fall feststellen. Die Degeneration der dystrophischen Axone zeigt sich lange nur als blande Faser-Abiotrophie und nicht als Desintegration. Während die lange produktive Dystrophie mit einer axonalen Strukturvermehrung einhergeht, ist bei der Desintegration, außer gelegentlichen Mitochondrienanhäufungen, die wohl als reaktive Phänomene angesehen werden können, keine Strukturvermehrung zu finden. Die Desintegration des Axons führt zu einer raschen Totalläsion, die Dystrophie hingegen zu einer Partialläsion (SLUGA, 1974). Bei der alkoholischen PN werden hochgradige Faserausfälle neben disseminierten angetroffen, so daß man neben den dystrophischen auch desintegrative Formen annehmen muß. Ob sich dabei die ursächlichen Faktoren prinzipiell unterscheiden oder nur von unterschiedlicher Intensität sind, läßt sich aber nicht entscheiden (siehe oben).

Während für die dystrophischen PN vorwiegend eine Störung neuronenspezifischer Mechanismen zur Diskussion steht, welche im besonderen den Axonflow betreffen, und damit die metabolische Störung in der Nervenzelle selbst liegt, kann man annehmen, daß die Stoffwechselstörungen der desintegrativen Neuropathieformen jeweils das Axon selbst, vielleicht sogar in seiner ganzen Länge betreffen.

Bei der Fülle von metabolischen Reaktionen, die bei diesen Krankheitsbildern möglicherweise gestört sind, ist die Pathogenese letztlich ungeklärt. Beim Alkoholismus ist z.B. der Vitamin B1-Mangel sicher nicht der alleinige Kausalfaktor (ERBSLÖH und ABEL, 1970; BISCHOFF, 1970/71). Verminderte Serumspiegel sind hier auch für andere Vitamine nachgewiesen (FENALLY et al., 1964); weiterhin fanden sich erhöhte Lactatwerte (DELANEY et al., 1966)

und eine gestörte Transketolaseaktivität (DREYFUSS, 1962). Die spärlichen therapeutischen Ergebnisse mit Vitamin B 1 machen für die alkoholische Neuropathie ein komplexes Malnutrition- und Malabsorptionssyndrom wahrscheinlich (ERBSLÖH, 1970), wobei jedoch dem Vitamin B 1-Mangel größere Bedeutung zukommt (s.a. TOMASCULA et al., 1968; LEVY und BAKER, 1968).

Sind über die akute intermittierende Porphyrrie auch zahlreiche Daten der klinischen Syndrome und spezifischen Ausscheidungsprodukte bekannt, z.B. im Anfall: delta-Aminolaevulinsäure und Porphobilinogen im Harn (HENSON und URICH, 1970), so ist die biochemische Ursache der Neuropathie bisher jedoch völlig ungeklärt.

Myopathologische Befunde

Der auffälligste Befund ist eine weitgehende, neurogene Atrophie der Typ II-Fasern, während das Überwiegend aus Typ I-Fasern bestehende Restparenchym unauffällig ist. Diese entsprechen oft sog. small angular fibers, die auf eine stärkere Progression hinweisen. Somit scheint sich die Erkrankung des peripheren Nerven in einer selektiven Affektion der Typ II-Fasern widerzuspiegeln. Target fibers und andere zentrale Fibrillendegenerationen bleiben auf die Typ I-Fasern beschränkt, ohne daß sich Zeichen einer Denervierung finden. Regenerative Veränderungen lassen sich nicht nachweisen.

Korrelation der Ergebnisse und klinische Relevanz

Aus der rasch einsetzenden Totalläsion zahlreicher und insbesondere der größten Nervenfasern resultiert eine selektive Atrophie eines Großteils der von ihnen innervierten Typ II-Fasern. Die Typ I-Fasern sind dagegen primär nicht betroffen und erhalten eine gewisse Restfunktion der Muskulatur. Erst später zeigen sie bei fortschreitender Atrophie der Typ II-Fasern, möglicherweise aufgrund mangelnder Dehnungsreize,

zentrale Faserdegenerationen im Sinne sog. target fibers (s.u.). Der Ausfall der größten Nervenfasern, und somit der Typ II-Muskelfasern, macht die rasch einsetzenden Paresen und konsekutiven Muskelatrophien, sowie die Verminderung der propriozeptiven Sensibilität verständlich, und erklärt die beim axonalen Läsionstyp häufig auftretenden senso-motorischen Neuropathie-syndrome: Der Verlust der größtkalibrigen Markfasern führt über die Proportionsverschiebung bemerkter zu unbemerkter Nervenfasern zur "imbalance" afferenter Impulse (OCHOA, 1970), der "input" von Reizen der kleinkalibrigen Nervenfasern kann ungehindert passieren, summiert und letztlich ein "trigger" des Aktions-systems für Schmerz (T-System-Transmissionszellen) werden ("gate"-Theorie: MELZACK und WALL, 1965; WALL, 1964). Somit läßt sich vermuten, daß der Ausfall der größten Markfasern im peripheren Nerven klinisch zu Dysästhesien führt. Bei solchen Fällen ist auch anhand neurohistologischer Befunde das (relative) Überwiegen kleinkalibriger Nervenfasern nachgewiesen (LOURIE und KING, 1966).

Mit dem Schädigungstyp lassen sich auch weitere klinische Befunde in Übereinstimmung bringen. Die deutlich herabgesetzte NLG im Sinne eines "proportionate slowing" (BUCHTHAL und BEHSE, 1978) ist auf einen Befall vieler großer Nervenfasern zurückzuführen (siehe MAWDSLEY und MAYER, 1965), ebenso der frühe Reflexverlust.

Die vorwiegend distale Symptomatik spricht für eine Störung der Erregungsleitung besonders in den langen Neuronen, welche in der Regel auch die dicksten sind. Das Vorherrschen des distalen Typs bei axonalen Neuropathien ist vor allem für den Thiaminmangel schon früh erwähnt (SWANK, 1940; DENNY-BROWN, 1958). Es erscheint aber nicht unbedingt folgerichtig, hieraus die Frage nach einem dying back-Mechanismus zu stellen (s. CAVANACH und MELLICK, 1965). Dem widerspricht auch der bei der axonalen Degeneration "alkoholischer" Rattenerven nachgewiesene Anstieg der Transportgeschwindigkeit und der transportierten Menge an Acetylcholinesteras

(BRADLEY et al., 1978). Inwieweit dieser Befund mit der Atrophie der Typ II-Fasern - analog dem Abfall der Ach-esterase und der Typ II-Hypertrophie bei den dystrophischen PN - pathogenetisch zusammenhängt, bleibt dahingestellt.

In Zusammenhang mit der fast selektiven Atrophie der Typ II-Fasern in der Muskulatur gewinnen Ergebnisse des Ischämietests nach SCHIMRIGK (1967) Interesse. Hierbei ist der fehlende Lactatanstieg bei Alkoholikern beschrieben, der auf eine enzymatische Störung der anaeroben Glykolyse (wie z.B. eine niedrige Phosphorylase-Aktivität) hinweist (PERKOFF et al., 1966). Leider liegen entsprechende Untersuchungen von unseren Patienten nicht vor.

Von den dystrophischen Prozessen lassen sich die axonal-desintegrativen Neuropathien nicht nur aufgrund ihrer Verlaufsform und klinischen Symptomatik abtrennen, sondern auch durch das mit den Ergebnissen der Neuropathologie gut in Korrelation stehende besondere Gewebsmuster in der Muskelbiopsie.

1.3.1.4. Die Polyneuropathien mit Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie bei Polyradiculoneuritis, primärer Amyloidose und hereditärer neuraler Muskelatrophie

Nach den eigenen klinischen Ergebnissen verlaufen diese Erkrankungen als chronische, symmetrisch-aufsteigende PN motorisch-sensorischer Ausprägung mit Liquorveränderungen. In dem chronisch-neurogenen Gewebssyndrom dominiert, bei stark erhöhten Form- und Kalibervariationen, die Atrophie der Typ II-Fasern und Hypertrophie der Typ I-Fasern. Die Typ II-Fasern sind vermehrt. Target fibers sind ein häufiger Befund.

Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie ist für diese Neuropathien mehrmals beschrieben (BROOKE und ENGEL, 1969; PONGRATZ, 1976; TOSI und JERUSALEM, 1976). Das numerische Vorherrschen der Typ II-Fasern wird für 80% der untersuchten Fälle von neuraler Muskelatrophie angegeben (BROOKE und ENGEL).

Neuropathologische Grundlagen

Entsprechend den Befunden der Neuropathologie sind diese Erkrankungen einheitlich den sog. demyelinisierenden Neuropathien zuzuordnen (Polyradiculoneuritis: KRÜCKE, 1955; ASHBURY et al., 1969; THOMAS et al., 1969; PRINEAS, 1970, 1971; PN bei primärer Amyloidose: ANDRADE, 1968; DYCK und LAMBERT, 1969; PN bei Lupus erythematodes: JUVARRA et al., 1978; neurale Muskelatrophie: GUTRECHT und DYCK, 1966; WELLER, 1967; DYCK et al., 1968; BEHSE und BUCHTHAL, 1977; LOW et al., 1978).

Die formale Pathogenese dieser Neuropathien ist am ehesten in einer zu einem gleichartigen Entmarkungssyndrom führenden primären Affektion der Schwann'schen Zellen zu sehen (ZACKS et al., 1968). Über ursächliche Faktoren, welche diese Reaktion auslösen, sind nur wenige Daten bekannt:

Ein Modell stellt die Refsum'sche Erkrankung dar, bei welcher pathogenetisch Stoffwechselstörungen der Lipide nachgewiesen

sind (KLENK und KAHLKE, 1963; KAHLKE, 1964). Normale Serumwerte für Phytansäure lassen jedoch bei anderen Krankheitsbildern aus dieser Gruppe, speziell auch der neuralen Muskelatrophie, die dem Refsum-Syndrom zugrundeliegende Stoffwechselstörung vermissen (TRY et al., 1965; GILROY et al., 1966; KOEPPEN et al., 1971). Allerdings bleibt die Frage offen, ob hier nicht eines Tages Stoffwechselstörungen anderer Lipide nachgewiesen werden können, die hypertrophe Neuropathiesyndrome auslösen. Verschiedentlich haben sich Hinweise dafür gefunden (YAO u. DYCK, 1978). Die Störung der Ceramid-hexosid-sulfate bei hypertrophischen Neuropathien zeigt, daß Lipidstoffwechselstörungen myelinkonstituierende Verbindungen verändern können (DYCK et al., 1970). Ein gesicherter Nachweis ursächlicher Faktoren liegt jedoch nicht vor.

Unklarheit besteht auch hinsichtlich der Ätiologie der Polyradiculoneuritis (z. Lit und Diskuss. s. BRADLEY, 1974): Am wahrscheinlichsten erscheint der Zusammenhang mit Virusinfektionen. Daneben werden von einigen Autoren zirkulierende Myelintoxine sowie Antikörper gegen Nervengewebe und Lymphozyten nachgewiesen, welche für eine Autoimmunogenese sprechen könnten. Im peripheren Nerven werden beim Guillain-Barré-Syndrom neben lymphozytären Infiltraten immunhistologisch Ablagerungen von IgM-Globulinen und Komplement gefunden. Bei der primären Amyloidose lassen sich im peripheren Nerven PAS-positive Materialien in der Umgebung von Amyloid nachweisen (ANDRADE, 1968).

Myopathologische Befunde

Das in der Muskelbiopsie nachweisbare Vollbild einer demyelinisierenden PN zeigt eine teils in kleinen Gruppen angeordnete, immer wieder jedoch größere Felder, ja sogar ganze Faszikel erfassende Atrophie von Muskelfasern. Dazwischen liegen inselförmig deutlich hypertrophierte Muskelfasern. Die histochemische Polarisierung in eine Typ II-Atrophie und Typ I- Hypertrophie kommt auch in den metrischen Ergebnissen zum Ausdruck.

Die hypertrophierten Fasern, die nebeneiner Abrundung und vermehrten Kalibervariationen oft aktivierte und zentrale Kerne aufweisen, wurden immer wieder im Sinne einer Begleitmyopathie bei chronischen Denervierungsprozessen gedeutet (HAASE und SHY, 1960; MITTELBACH, 1966; DRACHMAN et al., 1967; PONGRATZ, 1976). Die unterschiedlichen Fasergrößen gaben sogar Anlaß zu der Diskussion, ob die neurale Muskelatrophie in ihrem Gewebemuster neurogenen Prozessen oder den Dystrophien zuzuordnen sei (ADAMS et al., 1953; HAASE und SHY, 1960). Der Verlust des reziproken Enzymverhaltens, wie er in den hypertrophen Fasern oft zu beobachten ist, spricht jedoch zusammen mit den eingangs erwähnten tierexperimentellen und neuropathologischen Befunden für eine besondere Reaktionsform der Typ I-Faser auf die Denervierung, so daß man statt von einer "Begleitmyopathie" von einer "Denervierungshypertrophie" sprechen könnte. Daneben finden sich in frühen Stadien auch mäßig vergrößerte, aber strukturell unauffällige Muskelfasern, die bei noch intakter Innervation einer Anpassungshypertrophie unterliegen. Diese gehören nicht nur dem Typ I zu. Späte dystrophische Veränderungen, Degeneration, Hyalinisation und Phagozytose finden sich gelegentlich in hypertrophierten Fasern mit zentralen und aktivierten Kernen. Sie weisen auf eine sekundäre Dekompensation und metabolische Entgleisung funktionell überlasteter denervierter Typ I-Fasern hin (s.a. BULLER, 1974).

Die hohen oxydativen Enzymaktivitäten in atrophierten und hypertrophierten Typ II-Fasern, und die gelegentlich auftretenden Schwierigkeiten in der Differenzierung anhand der ATPase-Reaktion, machen zusammen mit dem zahlenmäßigen Überwiegen der Typ II-Fasern Veränderungen im Enzymverhalten der denervierten Muskelfasern wahrscheinlich. Auffallend ist auch die Gruppierung der histochemischen Typen, ohne daß sich weitere Regenerations- oder Reinnervationsphänomene nachweisen lassen (s.a. "theoretische Aspekte").

Korrelation der Ergebnisse und klinische Relevanz

Ließ sich für axonale Prozesse der bevorzugte Befall der größten Nervenfasern mit einer überwiegenden Atrophie der Typ II-Muskelfasern korrelieren, so erwartet man für die demyelinisierenden Prozesse eine Atrophie beider Fasertypen, da alle großen Nervenfasern frühzeitig befallen sind (SLUGA, 1974; BEHSE und BUCHTHAL, 1977; JUVARRA, 1978; LOW et al., 1978). Die eingangs erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen und die eigenen muskelbiptischen Befunde legen jedoch nahe, daß eine diesem Markfaserläsionstyp entsprechende totale Denervierung nicht nur zur Atrophie der Typ II-Fasern, sondern auch zu einer zumindest vorübergehenden Hypertrophie der Typ I-Fasern führt. Erst bei nachlassender Muskelspannung, die im Muskel zu einem target-Phänomen in noch nicht denervierten Typ I-Fasern führt, atrophieren auch denervierte Typ I-Fasern (s. "theoretische Aspekte"). Diese Reaktion der Typ I-Fasern erklärt vielleicht den oft langsam progredienten Verlauf, die spät einsetzenden Muskelatrophien und die lange erhaltene Restfunktion der Muskulatur.

Durch den Kombinationseffekt von Demyelinisierung und dem Ausfall vieler großer Nervenfasern ist die NLG im Sinne eines "disproportionate slowing" (BUCHTHAL und BEHSE, 1978) stark verlangsamt bis nicht mehr meßbar. Dementsprechend kommt es schon bald zu einem Ausfall der Muskeleigenreflexe. Damit scheint auch der distale Beginn der klinischen Symptomatik erklärbar; inwieweit zusätzlich eine besondere Vulnerabilität der längsten Nervenfasern bei Störungen der Schwannzellfunktion besteht, bleibt dahingestellt.

Die häufig anzutreffenden sensiblen und neurotrophischen Störungen werden auch in der Literatur durch den Ausfall der ebenfalls bald betroffenen kleinen myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern erklärt: Der diskontinuierlich absteigende Läsionstyp, der im sensiblen N. suralis untersucht ist, läßt die Vermutung auftauchen, daß bei primär demyelinisierenden PN auch große A alpha-Motoneurone früh und durchgehend betroffen sind.

In späteren Stadien sind ebenso sensible Fasern (beta: Berührung, Druck; delta: Druck, Schmerz, Temperatur, C-Fasern) reduziert, während die Muskelspindelinnervation (gamma-Fasern) lange erhalten bleibt, worauf erhaltene Nervenfasern mit Durchmessern zwischen 5 und 7 μ (SLUGA, BEHSE und BUCHTHAL) hinweisen.

Die muskelbiptischen Befunde einer gruppierten Atrophie und Hypertrophie, der in Einzelfällen auftauchende Verdacht einer Mitaffektion spinaler Fasersysteme, die EMG-Befunde und die immer wieder anzutreffende Proteinvermehrung im Liquor werfen die Frage nach der topischen Verteilung der Markscheidenveränderungen auf:

1886 meinten CHARCOT und MARIE, daß bei der neuralen Muskelatrophie das Rückenmark der eigentliche Sitz der Läsion sei, während TOOTH vor allem die peripheren Nerven befallen glaubte. 1952 beschrieben ENGLAND und DENNY-BROWN die neurale Muskelatrophie als radikuläre Neuropathie. Neuere Untersuchungen belegen einen zusätzlichen Befall der Vorderhornzellen neben einer Hauptaffektion der Nervenwurzeln und des peripheren Nerven (ALAJOUANINE et al., 1967; HUGHES und BROWNELL, 1972; LIVERSEDGE und CAMPBELL, 1974). Auch elektromyographische Befunde weisen in die gleiche Richtung (BUCHTHAL, 1965).

Für die entzündlichen PN ist bekannt, daß die Infiltration mit Lymphozyten und die segmentale Entmarkung die Nervenwurzeln stärker befällt als die peripheren Nerven (BRADLEY und THOMAS, 1974). Auch für die primäre Amyloidose bestehen Hinweise auf einen bevorzugt radikulären Befall (ANDRADE, 1968; THOMAS und KING, 1974). Im Gegensatz zu den Leukodystrophien mit überwiegend zentraler Demyelinisierung handelt es sich bei den PN aber durchwegs um eine Störung der Myelinscheide im peripheren Motoneuron. Dabei ist der Nerv in seiner ganzen Länge betroffen, allerdings ist auch distal die Entmarkung deutlich ausgeprägt

(DYCK, 1970; SLUGA, 1974). Über die motorische Vorderhornzelle hinausgehend kann es eine Mitbeteiligung spinaler Systeme geben, die sich klinisch z.B. in einer Spastik manifestiert.

Trotz der Verschiedenheit der Grundkrankheiten besteht in dieser Gruppe ein relativ einheitliches Bild der Nervenveränderungen im Sinne der De- und Remyelinisierung. Die gemeinsame Endstrecke erklärt das gleichartige Muster klinischer und muskelbiopischer Befunde. Letztere gestatten es somit, bei neurogenen Muskelatrophien mit Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie, die klinisch von den nukleären Muskelatrophien abgrenzbar sind, ursächlich eine primär demyelinisierende Neuropathie anzunehmen.

1.3.2. Proximal bedingte neurogene Muskelatrophie bei progressiver spinaler Muskelatrophie, myatrophen Lateralsklerose bzw. lokalen Spinalsyndromen

Seit ihrer ersten Beschreibung bestanden große Meinungsverschiedenheiten über die nosologische Position der progressiven spinalen Muskelatrophie und der myatrophen Lateralsklerose.

Die progressive spinale Muskelatrophie wurde zuerst 1850 von ARAN beschrieben. Ätiologisch wurde eine "chronische vordere Poliomyelitis" (auch von OPPENHEIM, 1888; und NONNE, 1891) erwogen. Seit ihrer näheren Charakterisierung durch DEJERINE (1895), und trotz der Einwände von PIERRE MARIE (1897), wurde sie als eine nosologische Einheit angesehen, die pathologisch-anatomisch durch den isolierten Befall der Vorderhornzellen und klinisch durch das Fehlen von Pyramidenbahnzeichen charakterisiert ist.

So läßt sich die progressive spinale Muskelatrophie eher anhand ihrer Klinik definieren, und über die fehlenden Pyramidenbahnzeichen oder über die höchstens spät und unvollständig sich entwickelnden bulbären Syndrome (VAN BOGAERT et al., 1963) von der myatrophen Lateralsklerose abgrenzen. Verschiedene Typen, wie der Typ "Vulpian-Bernhard" oder der juvenile Typ "Kugelberg-Welander" (KUGELBERG u. WELANDER, 1956; WOHLFAHRT, 1942) zeichnen sich durch Besonderheiten des Verlaufs und das proximale Verteilungsmuster aus.

Die verschiedenen Formen der nukleären Atrophien tragen die Namen berühmter Neurologen. Es besteht aber kein Zweifel, daß sie alle zu demselben Krankheitsspektrum gehören, das nur von der Lage der neuronalen Schädigung und dem Grad des Befalls des oberen und unteren motorischen Neurons bestimmt ist. BRAIN (BRAIN und LORD, 1962; BRAIN et al., 1969) schlug daher die Bezeichnung "motor neuron disease" für die ganze Gruppen von nukleären Erkrankungen vor, doch hat dieser Begriff keine Zustimmung gefunden, da er nicht präzise genug sei, und unpassend auf besondere klinische Syndrome

angewandt werde (s. BONDUELLE, 1975). Da eine besondere Differenzierung zwischen den Krankheitsbildern für die vorliegenden Untersuchungen nur von sekundärer Bedeutung ist, kann man den Begriff "motor neuron disease" hier anwenden. Dieser betont den gemeinsamen neuronalen Ursprung der Muskelatrophien und zeigt, daß sich der Läsionsort bis über das Niveau des Rückenmarks auf höhere Ebenen erstrecken kann. Daß auch das klinische Bild einer nukleären Atrophie durch lokale Spinalsyndrome imitiert werden kann, geht aus verschiedenen Studien hervor (s. PUECH et al., 1947; KISSEL, 1948; ROQUES und DAVID, 1951; GIROIRE et al., 1956; FORSTER, 1974).

Neuropathologische Grundlagen

CRUVEILHIER (1853) bemerkte bei der Autopsie von Salimbanque Lecomte, einem Patienten Duchennes, dessen Krankheitsbild 1850 von ARAN publiziert wurde, eine Atrophie der vorderen Wurzel der Spinalnerven und der motorischen peripheren Nerven. DEJERINE meinte jedoch, es sei LUYSS, der 1860 das pathologische Substrat entdeckte, indem er die Atrophie und den Verlust von Vorderhornzellen fand, den CRUVEILHIER nur vermutet hatte. Zusätzliche Veränderungen des ersten motorischen Neurons bei Patienten mit einer progressiven Muskelatrophie wurden zuerst von CHARCOT und JOFFROY (1869) beschrieben und später von CHARCOT (1874) als amyotrophe Lateralsklerose bezeichnet. BERTRAND und VAN BOGAERT (1925), KURE (1931), HOECHST (1931), KARLSTRÖM und WOHLFAHRT (1939), WOHLFAHRT und SWANK (1941) haben das pathologisch-anatomische Erscheinungsbild der nukleären Atrophien eingehend beschrieben; neuere Untersuchungen haben diese klassischen Befunde bestätigt (LAWYER und NETZKY, 1953; HENNEMAN et al., 1965; HIRANO et al., 1967/69; BROWN-ELL et al., 1970; CASTAIGNE et al., 1972):

Das pathologische Substrat nukleärer Muskelatrophien ist die schwere und progressive Degeneration der großen motorischen Vorderhornzellen. Bei der MAL zeigen die kortikalen Betz'schen Riesen-

zellen dieselben pathologischen Veränderungen. Degenerierende Nervenzellen sind unregelmäßig verteilt und stehen in keiner Beziehung zu Blutgefäßen (BONDUELLE, 1975).

Da jede Nervenzelle einzeln degeneriert, sind niemals alle Nervenfasern zur gleichen Zeit befallen, sondern es können in jedem Faserbündel alle Phasen der Demyelinisierung nebeneinander gesehen werden. Es ist nicht geklärt, ob die Degeneration der peripheren Wurzeln und Nerven eine absteigende Waller'sche Degeneration von Markscheiden und Achsenzyllindern ist, der unabhängig vom Untergang der Vorderhornzellen verläuft.

Vor allem fallen die großen Vorderhornzellen und somit Nervenfasern mit hoher NLG (WUERKER et al., 1965; HENNEMAN, 1965) aus, während die kleinen weitgehend erhalten bleiben. Nur wenige Bereiche des Vorderhorns sind fast zelleer (KURE, 1931; HOECHST 1931; KARLSTRÖM und WOHLFAHRT, 1939; GARDNER-MEDWIN et al., 1967; KENNEDY et al., 1968; BONDUELLE, 1975). Einige der stehengebliebenen kleinen Nervenzellen und Wurzelfasern sind sogar größer als normal (WOHLFAHRT und SWANK, 1941; KISS und v. MIHALIK, 1928).

Die Pathogenese der Degeneration motorischer Vorderhornzellen sowie der motorischen Zellen im Cortex und in den motorischen Hirnnervenkernen ist bis heute nicht geklärt. Seit den Tagen von DUCHENNE und CHARCOT wurden hier nur geringe Fortschritte erzielt. Unter anderem wurden folgende Einzelbefunde erhoben: Hinweise auf Störungen der Pankreasfunktion (ENGEL et al., 1969) und des Kohlehydratstoffwechsels der peripheren Nerven (SHAHANI et al., 1971); eine Minderung des Dopaminstoffwechsels (CHASE et al., 1971); ein im Blut kreisendes Toxin mit selektiven zytotoxischem Effekt auf Motoneurone (WOLFGRAMM und MEYERS, 1973); Kollagenanomalien (FULLMER et al., 1966) und eine Angiopathie (STOERTEBECKER et al., 1970). Der Verdacht einer Virusinfektion bei der MAL (ZILBER, 1963) hat sich nicht bestätigt (GIBBS und GAJDUSEK, 1969), wenn auch vereinzelt virusverdächtige Strukturen elektronenmikroskopisch nach-

gewiesen sind (PENA, 1977).

Insgesamt muß man jedoch sagen, daß die Ätiologie bis heute nicht sicher geklärt worden ist (Zsfsg. s. LIVERSEDGE und CAMPBELL, 1974).

Myopathologische Befunde

In der Muskelbiopsie ist die Atrophie großer Gruppen vorwiegend von Typ II-Fasern, und die vor allem den Typ I betreffende Hypertrophie mit einem numerischen Überwiegen der Typ II-Fasern ein typischer Befund dekomensierter Stadien. In kompensierten Stadien sind auch die Typ II-Fasern hypertrophiert. Hier überwiegen zahlenmäßig Typ I-Fasern. Beide Fasertypen zeigen starke Form- und Kalibervariationen.

Die Größenverhältnisse stehen in Einklang mit früheren Befunden (EDSTRÖM, 1968/70; PONGRATZ, 1976; STILLWILL und SAHGAL, 1977), die bei einer Läsion des ersten oder zweiten motorischen Neurons, bei vermehrten Kalibervariationen, ebenfalls eine vorherrschende Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie nachweisen. DUBOWITZ (1974) fand die großen Fasern fast ausschließlich dem Typ I zugehörig. Bei der myotrophen Lateralsklerose dagegen, welche wir morphologisch nur schwer und myometrisch nicht von progressiven spinalen Muskelatrophien abgrenzen können, wird eine dominierende Hypertrophie von Typ II-Fasern beschrieben (DUBOWITZ und BROOKE, 1973; TOSI und JERUSALEM, 1976; JERUSALEM, 1979). Nicht richtig erscheint nach den eigenen Befunden, welche dieses Verhalten der Typ II-Faser nicht zeigen, die darauf begründete Vermutung (BURKE, 1976), daß bei der MAL die Typ I-Fasern selektiv befallen sind.

Durch eine zusätzliche Anpassungshypertrophie beider Fasertypen, die nicht denervierten motorischen Einheiten angehören und morphologisch durch eine mäßige Hypertrophie ohne strukturelle Veränderungen gekennzeichnet sind, einerseits, und atrophierte

Typ I-Fasern, andererseits, vermischt sich allerdings in den metrischen Ergebnissen die Polarisierung, wie wir sie bei den demyelinisierenden Neuropathien bei Denervierung beider Fasertypen vorgefunden haben. Denervierte Typ I-Fasern können eine dekomparatorische Degeneration erleiden oder sekundär durch Inaktivität atrophieren. Weiterhin haben experimentelle Untersuchungen (s.o.) gezeigt, daß auch bei Wegfall der Muskelspannung denervierte Typ I-Fasern nicht hypertrophieren, sondern atrophieren.

Ein zahlenmäßiges Überwiegen von Typ II-Fasern, wie es hier vor allem für dekompensierte nukleäre Atrophien gefunden wird, ist in der Literatur für die spinale Muskelatrophie (DUBOWITZ und BROOKE, 1973; JERUSALEM, 1979), für 8% der Läsionen des Tractus cortico-spinalis, sowie 28% der MAL mit stärkerer Beteiligung des peripheren Motoneurons (BROOKE und ENGEL, 1969) beschrieben.

Daß in den eigenen Biopsien die Typ II-Fasern öfter vorherrschen, beruht einerseits auf der Berücksichtigung der unterschiedlichen Zahlenverhältnisse in verschiedenen Muskeln. Diese Autoren haben das Vorherrschen eines Fasertyps angegeben, wenn die Prozentzahl der Typ I- bzw. Typ II Fasern unabhängig vom biopsierten Muskel 55 resp. 80% überschritten hat. Andererseits haben sie die nukleären Atrophien nicht in kompensierte und dekompensierte Stadien aufgetrennt. In kompensierten Stadien überwiegen nicht die Typ II-Fasern, sondern die Typ I-Fasern.

Nicht bestätigen kann man anhand der ausgewerteten Biopsien den immer wieder erhobenen Befund eines type grouping-Phänomens bei nukleären Atrophien, das als Zeichen der Reinnervation beschrieben wird (DUBOWITZ, 1974; ADAMS, 1974). Zwar imponieren in fortgeschrittenen Stadien größere Verbände hypertrophierter Typ I-Fasern inmitten einer netzförmigen Atrophie von Typ II-Fasern, doch finden sich nur selten Hinweise auf Regenerationsphänomene. Diese Fasern zeigen dagegen oft strukturelle Verände-

rungen im Sinne einer "Denervationshypertrophie".

Der Eindruck eines type grouping-Phänomens kann durch veränderte Enzymaktivitäten in denervierten Muskelfasern entstehen. Indizien hierfür sind die hohen oxydativen Enzymaktivitäten in atrophierten und auch hypertrophierten Typ II-Fasern, weiterhin die besonders bei hypertrophierten Fasern manchmal auftretenden Schwierigkeiten in der Zuordnung nach der ATPase-Reaktion, und nicht zuletzt das numerische Überwiegen von Typ II-Fasern. Einige theoretische Aspekte zu diesen Problemen werden weiter unten diskutiert.

Korrelation der Ergebnisse und klinische Relevanz

Das Verteilungsmuster der Faseratrophie im Muskelparenchym wird bestimmt durch den Ausfall motorischer Einheiten (WOHLFAHRT und SWANK, 1941). Da die großen motorischen Vorderhornzellen disseminiert und in unterschiedlichen Stadien degeneriert sind, zeigt sich im Muskel eine breite Streuung der Fasergrößen und -formen, wobei die hypertrophierten Fasern vor allem dem Typ I, die atrophierten dem Typ II zuzuordnen sind. Bei rasch progredienten Verläufen, wie sie vor allem für die MAL charakteristisch sind, findet man eine netzförmige Atrophie rundlicher oder polygonaler Typ II-Fasern. In dekompensierten Stadien spinaler Muskelatrophien, die eine langsamere Progredienz zeigen, sieht man oft große Felder oder ganze Faszikel atrophierter Fasern, die oft stark elongiert sind. Eine Membranstörung könnte dafür verantwortlich sein, daß diese fast einheitlich dem Typ II entsprechen (s. "theoretische Aspekte") und die Typ II-Fasern vermehrt sind.

Der - einige Fälle von rasch progredienter MAL ausgenommen - meist langsam fortschreitende und lange kompensierte klinische Verlauf scheint weniger durch Regenerationstendenzen bestimmt, als vielmehr durch das Ausmaß des Untergangs von Vorderhornzellen.

Das besondere Verhalten der kompensierten nukleären Atrophie entspricht dem Befund, daß erst bei mehr als 50% atrophierter Typ II-Fasern Paresen klinisch manifest werden (ERBSLÖH et al., 1968;

PONGRATZ, 1976). Der Grad der Parese wird jedoch nicht nur durch die Zahl atrophiierter Typ II-Fasern, sondern ganz entscheidend auch durch die Anpassungshypertrophie von Muskelfasern beider histochemischer Typen bestimmt, deren nervale Versorgung noch erhalten ist. Zusätzlich kann man davon ausgehen, daß bei einer unspezifischen Läsion größerer Vorderhornzellen auch denervierte Typ I-Fasern bei anfangs erhaltener Muskelspannung hypertrophieren, während Typ II-Fasern primär atrophieren. Die Nervenleitgeschwindigkeit bleibt lange Zeit normal, d.h., sie nimmt erst ab, wenn die Mehrzahl der Motoneurone untergegangen ist (LAMBERT, 1969). Während die Eigenreflexe bei der MAL an Extremitäten mit Muskelatrophien gut auszulösen sind, erlöschen sie bei spinalen Muskelatrophien parallel zum Auftreten der Atrophien. Der Nachweis von Faszikulationen, welcher klinisch und elektromyographisch geführt werden kann, sowie fehlende Sensibilitätsstörungen sind diagnostisch aufschlußreich. Möglicherweise ist für die Faszikulation bei nukleären Atrophien eine erhöhte Membranerregbarkeit der Motoneurone als ursächlich anzunehmen (ECCLES et al., 1958; KUNO und LLINAS, 1970).

Zur klinischen Lokalisation der Atrophien und Paresen können die eigenen Untersuchungen nicht viel beitragen. Die spinale Muskelatrophie ist in unserem Untersuchungsgut häufig symmetrisch-proximal betont, die MAL asymmetrisch-distal. Es bleibt jedoch anzumerken, daß der Typ Aran-Duchenne nur zweimal unter 13 Patienten diagnostiziert wurde und damit die proximal betonten Typen Kugelberg-Welander und Vulpian-Bernhard sicher überrepräsentiert sind. Entscheidend ist wohl, in welchem Rückenmarksniveau der degenerative Prozeß seinen Schwerpunkt hat und ob er zuerst die äußeren oder inneren Zellen der motorischen Vorderhörner ergreift, die eine somatotopische Anordnung haben. Es besteht im Halsbereich eine enge topische Beziehung zwischen den Motoneuronen besonders der distalen oberen Extremitäten und den lateralen myelinisierten Rückenmarkstrakten (DUUS, 1976). So ist auch für die spinale

Muskelatrophie vom Typ Aran-Duchenne der Befall der Pyramidenbahn neuropathologisch nachgewiesen (FRIEDMAN und FREEDMAN, 1950). Insbesondere bei späterem Manifestationsalter wird daher bei einem spinalatrophischen Prozeß mit asymmetrischer Ausprägung und distaler Betonung das Einmünden in eine MAL gefunden.

2. Theoretische Aspekte

2.1. Zum unterschiedlichen Verhalten der beiden Fasertypen nach Denervierung

Analog den erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen geben die eigenen Ergebnisse zu Überlegungen Anlaß, inwieweit bei Typ I-Muskelfasern die initiale Hypertrophie durch verschiedene Reaktionsformen der Fasertypen auf Denervierung bedingt ist. Verschiedene Teilaspekte sind in der Literatur beschrieben, doch sollen im Hinblick darauf zuerst ergänzende Befunde zum Verhalten des normalen Muskels vorgelegt werden.

2.1.1. Grundlegende biochemische und physiologische Befunde zur normalen Skelettmuskelfaser

GAUTHIER und PADYKULA (1962) haben Methoden beschrieben, mit denen sich zeigen läßt, daß die ATPase-Aktivität im Muskel an drei verschiedenen Stellen lokalisiert ist:

Eine erste Form bildet zytochemisch ein netzförmiges Muster um einzelne Myofibrillen und dürfte im sarkoplasmatischen Retikulum lokalisiert sein. Eine zweite Form ist die in den A-Bändern lokalisierte Myosin-ATPase. Eine dritte Form schließlich entspricht einer mitochondrialen ATPase. Sie haben funktionell verschiedene Eigenschaften, sind aber alle mit den Vorgängen bei der elektromechanischen Koppelung verbunden:

Das über die transversalen Tubuli fortgeleitete Aktionspotential bewirkt über eine Depolarisation und Änderung der Membraneigenschaften des sarkoplasmatischen Retikulums die Ausschüttung von Ca^{++} -Ionen, deren intrazelluläre Konzentration auf 10^{-5} Mol steigt. Dadurch wird die von der Ca^{++} -Konzentration abhängige Myosin-ATPase aktiviert (SZENT-GYÖRGYI, 1945; GERGELY et al., 1955; PERRY und GREY, 1956; WEBER und WINNICUR, 1961; EBASHI, 1961). Über die Aktivierung der Phosphorylase (OZAWA et al., 1967; HEILMEYER et al., 1970) stellt Ca^{++} auch die Energie zur Lösung des Myosin-ATP-

Komplexes bereit und beendet die Inhibition des Actins durch den Troponin-Tropo-myosin-Komplex, indem es an Troponin gebunden wird. Dadurch wird die Bildung eines Acto-Myosin-Komplexes möglich, der die Kontraktion bewirkt.

Die Ausschüttung von Ca^{++} -Ionen folgt dem "Alles oder Nichts"-Gesetz, d.h. jedes Aktionspotential, das einen Anstieg der intrazellulären Konzentration auf über 10^{-5} Mol bewirkt, führt über die Aktivierung intrazellulärer Enzyme zur Kontraktion. Es ist vorstellbar, daß das Aktionspotential über zwei Mechanismen modifiziert werden kann: Erstens durch die Geschwindigkeit des aktiven Rücktransportes von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum am Ende der Kontraktion, und zweitens durch die Höhe der Kalzium-Konzentration vor Beginn des Kontraktionsvorgangs, die bei der Depolarisation der Membran das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Diffusion vom Kalzium in die Muskelfasern bestimmt. Damit gewinnt die freie sarkoplasmatische Ca^{++} -Konzentration besondere Bedeutung sowohl für die biochemischen Eigenschaften der Muskelfaser, wie z.B. die Aktivität intrazellulärer Enzyme, als auch für physiologische Merkmale, wie z.B. die Kontraktionsgeschwindigkeit.

Das sarkoplasmatische Retikulum selbst ist an der Modulation der freien Kalziumkonzentration beteiligt (GERGELY, 1974): Muskelaktivität und Stimulation (CORI, 1956), ebenso das als axonal transportierte Substanz identifizierte (Nor-)Adrenalin (BRIMIJOIN, 1978) aktivieren die Phosphorylase. Durch die Phosphorylierung in den Seitenketten der ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums mit einem Molekulargewicht von 100 000 (MACLENNAN, 1970; MARTANOSI, 1969) setzt die Glykogenolyse als rascher Energienachschub ein und ermöglicht den energieverbrauchenden Transport von Kalzium-Ionen ins Innere des sarkoplasmatischen Retikulums. Die Aktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase (FORBES und SPERELAKIS, 1972), die wahrscheinlich mit dem sog. Kielley-Mayerhof-Enzym identisch ist (KIELLEY und

MAYERHOF, 1948/50), wird also indirekt über die Phosphorylase reguliert.

Daraus ergibt sich die Frage, wie es zur Differenzierung der Typ I- und Typ II-Fasern kommt, die von der Innervation abhängig ist (ASKANAS et al., 1971).

Verschiedene Untersuchungen weisen neurogene Einflüsse auf dem Niveau der elektromechanischen Kopplung nach: Aus den Ergebnissen bei Kreuzinnervation (DUBOWITZ, 1967, ROMANUL und VAN DER MEULEN, 1967, BULLER et al., 1969; PREWITT und SALAWSKI, 1970; BARANY und CLOSE, 1971), und chronischer Stimulation (VRBOVA 1966; SALMONS und VRBOVA 1969; COTTER et al., 1973; SRETER et al., 1973), sowie korrelierenden elektronenmikroskopischen Befunden (ENGEL und SANTA, 1973; STONNINGTON und ENGEL, 1973; SHAFIQ et al., 1966; PADYKULA und GAUTHIER, 1967) ergeben sich Hinweise auf mögliche Teilaspekte: Wird eine schnelle Muskelfaser lange Zeit mit einer niedrigen Impulsfrequenz von 10/sec stimuliert, oder über Kreuz mit dem Motoneuron einer langsamen Muskelfaser verbunden, so ändern sich ihre strukturellen, mechanischen und biochemischen Eigenschaften: Die verminderte Aktivierung der sarkoplasmatischen Phosphorylase (s. CORI, 1956) bedingt die Abnahme glykogenolytischer und glykolytischer Enzyme, während die oxydativen Enzyme (und auch die Mitochondrien) zunehmen. Durch die Verminderung der schnellen anaeroben Glykolyse kommt es zu einer geringeren ATPase-abhängigen Kalzium-Aufnahme, wie sie im isolierten sarkoplasmatischen Retikulum der langsamen Muskelfaser nachgewiesen ist (SRETER und GERGELY, 1964). Ultrastrukturell sieht man darüber hinaus bei langsamen Muskelfasern weniger sarkotubuläre Membranen. Die geringere Konzentration sarkotubulärer Kalzium-Ionen bei der Depolarisation bewirkt eine Abnahme der Myosin-ATPase-Aktivität (GERGELY, 1974), die in schnellen Muskeln beträchtlich höher als in langsamen ist (BARANY et al., 1965; SRETER et al., 1966). Dadurch wird die Bildung von Acto-Myosinkomplexen gehemmt, so daß elektronenmikroskopisch die

Z-Streifen verbreitert sind(Während schnelle Muskelfasern eine Z-Streifenbreite von nur 320-340 Å haben, liegt sie für langsame Fasern bei 740-1020 Å). Aus diesen Veränderungen resultiert für die schnelle Muskelfaser eine Verlängerung der Kontraktionszeit. Für die langsamen Muskelfasern ergibt sich nach den vorliegenden Befunden ein entgegengesetztes Verhalten.

Es bleibt weiterhin offen, ob diese "Prägung" der Muskelfaser allein ein Effekt der verschiedenen Impulsfrequenz der motorischen Nerven ist, oder ob trophische nervale Faktoren die Enzymsynthese im Muskel beeinflussen. Autoradiographisch kann nach lokaler Injektion von Isotopen in den N. hypoglossus Radioaktivität in den Muskelfasern der Kaninchenzunge nachgewiesen werden (KORR et al., 1967). Möglicherweise erleichtern nervale Impulse den Transfer trophischer Substanzen vom Nerven in den Muskel, die dort in die Enzymsynthese eingreifen.

2.1.2. Grundlegende Befunde zur denervierten Skelettmuskelfaser

Verschiedene eigene Beobachtungen im enzymhistochemischen Bild neurogener Muskelatrophien sprechen dafür, daß die Enzymaktivitäten der Fasern nach Denervierung Veränderungen unterliegen, ohne daß dies aufgrund vorliegender Untersuchungen erklärt werden könnte.

Nach dem Ausfall der ATPase-Reaktion ändert sich bei einer Läsion der motorischen Einheiten beider histochemischer Typen, wie sie sich als Charakteristikum demyelinisierender und nukleärer Prozesse herausgestellt hat, das numerische Verhältnis der Fasertypen. Bei kompensierten nukleären Muskelatrophien überwiegen zahlenmäßig die Typ I-Fasern, bei dekompenzierten nukleären Atrophien, sowie bei demyelinisierenden Polyneuropathien, die Typ II-Fasern. Letztere zeigen in hypertrophierten Fasern oft einen Verlust des reziproken Enzymverhaltens, so daß enzymhistochemisch schwer zu entscheiden ist, welchem Typ sie zuzuordnen sind (s. DUBOWITZ, 1966; BUNDSCHU et al., 1971).

Ebenso sind atrophisierte Fasern nach der ATPase-Reaktion meist dem Typ II zuzuordnen, während sie jedoch - wie es besonders an den small angular fibers deutlich wird - hohe oxydative Enzymaktivitäten aufweisen. Schließlich findet man in fortgeschrittenen Stadien nukleär-atrophisierender bzw. peripher-demyelinisierender Prozesse eine räumliche Polarisierung in eine netz- bzw. felderförmige Atrophie von Typ II-Fasern und ein inselförmig hypertrophiertes Restparenchym, das fast nur noch aus Typ I-Fasern besteht, ohne daß sich Hinweise auf Reinnervation oder Regeneration finden.

Weitere Befunde in der Muskelbiopsie weisen zusammen mit den Ergebnissen der Neuropathologie darauf hin, daß auch beim Menschen (s. "Tierexperimentelle Befunde...") die Typ II-Faser nach Denervierung atrophisiert, die Typ I-Faser hingegen zumindest vorübergehend hypertrophiert. Bei den primär demyelinisierenden PN und nukleären Muskelatrophien, für die sich aus dem Markfaser-

läsionstyp, bzw. dem Schädigungsmuster der Vorderhornzellen, im Gegensatz zu den primär axonalen PN eine Denervierung beider Fasertypen ergibt, findet man in der Muskelbiopsie neben der Typ II-Atrophie eine Typ I-Hypertrophie. Diese wurde immer wieder im Sinne einer Begleitmyopathie oder Anpassungshypertrophie gedeutet. Bei der Durchsicht der histologischen Schnitte gewinnt man jedoch den Eindruck, daß die Begleitmyopathie auf degenerative Faserveränderungen beschränkt ist, wie sie besonders bei den vaskulären PN vom Mischtyp und in dekompensierenden hypertrophierten Fasern zu sehen ist. Die Anpassungshypertrophie zeigt sich in einer mäßigen Vergrößerung strukturell unauffälliger Fasern. Besonders große abgerundete Muskelfasern mit stärkeren Kalibervariationen haben oft aktivierte und zentralständige Kerne, die auf ein aktives Geschehen im Sinne einer Denervationshypertrophie hinweisen. Diese ergeben zum Teil ungewöhnliche histochemische Reaktionen, da sie oxydative Enzymaktivitäten vom Typ I, myofibrilläre ATPase-Reaktionen jedoch vom Typ II (und umgekehrt) zeigen. Kleinere abgerundete Fasern dagegen, die vermehrte, aktivierte und zentrale Kerne haben, dürften Regeneraten entsprechen. Diese zeigen oft eine basophile Tingierung des Sarkoplasmas. Am ehesten kann man sie durch die Kernvermehrung von denervierten Muskelfasern abgrenzen.

In Anlehnung an die oben beschriebenen Vorstellungen für die normale Skelettmuskelfaser ergibt sich aus den experimentellen Untersuchungen an denervierten Tiermuskeln folgendes Bild:

Der Verlust der nervalen Stimulation führt in weißen Muskelfasern zur verminderten Aktivierung der Phosphorylase des sarkoplasmatischen Retikulums. Infolge der Abnahme der Aktivität glykolytischer Enzyme (CHERIAN et al., 1966) ist die Bereitstellung der Energie für die ATPase nicht mehr ausreichend gewährleistet, und der ATPase-abhängige Kalzium-Transport in das sarkoplasmatische

Retikulum sinkt ab (MARGRETH et al., 1972). Die Abnahme der sarkoplasmatischen Kalzium-Konzentration bedingt eine geringere Aktivierung der Myosin-ATPase und weiterer Enzyme, die die Energie für die Bildung des Acto-Myosin-Komplexes bereitstellen.

Durch die Zunahme oxydativer Enzymaktivitäten (CHERIAN et al., 1966; MARGRETH et al., 1972; GARCIA-BUNUEL, 1973) adaptieren sich die weißen Muskelfasern an einen aeroben Stoffwechselweg.

Entgegengesetzte Veränderungen treten in den roten Fasern auf: Auslösend für die Zunahme glykolytischer Enzymaktivitäten (CHERIAN et al., 1966), die einen Anstieg der der ATPase-abhängigen Kalzium-Transportgeschwindigkeit ermöglichen (MARGRETH et al., 1972), dürfte die vermehrte Aktivierung der Phosphorylase sein. Die zunehmende Bereitstellung sarkoplasmatischen Kalziums ergibt eine stärkere Aktivierung intrazellulärer Enzyme, wie z.B. der Myosin-ATPase.

Parallel zur Verfügbarkeit anaerober Stoffwechselwege nimmt die Aktivität oxydativer Enzyme ab.

Histochemische Untersuchungen am menschlichen Skelettmuskel haben gezeigt, daß sich in den Typ I- bzw. Typ II-Fasern nach Denervierung diejenigen Enzyme vermindern, welche normalerweise in dem entsprechenden Fasertyp in höherer Konzentration vorhanden sind (ROMANUL und HOGAN, 1965), doch bleiben diese Ergebnisse nur unzureichend für die beiden Fasertypen quantifiziert. Quantitative Untersuchungen von Muskelhomogenaten erbringen vor allem ein Absinken glykogenolytischer und glykolytischer Enzyme sowie der extramitochondrialen alpha-Glycerophosphat-DH. Die oxydativen Enzyme dagegen zeigen auch ein Jahr nach Denervierung kaum einen Abfall, die Aktivität der Hexokinase steigt für mehrere Monate sogar deutlich an (LANGOHR et al., 1975). Bei einer Läsion des peripheren motorischen Neurons läßt sich

elektrophysiologisch eine verlängerte Kontraktionszeit nachweisen, der histochemisch eine relative Zunahme der an mitochondrialen Enzymen reichen Muskelfasern entspricht (BUCHTHAL et al., 1971). Elektronenmikroskopisch ist in denervierten Muskelfasern eine Vergrößerung und Vermehrung von Mitochondrien nachgewiesen (MASTAGLIA und WALTON, 1971).

Diese Befunde weisen auf eine mögliche Ursache ungewöhnlicher histochemischer Reaktionen, wie z.B. oxydativer Enzymreaktionen vom Typ I und einer myofibrillären ATPase-Reaktion vom Typ II, hin. Weiterhin ergeben sich Anhaltspunkte für eine Abnahme der ATPase-Aktivität in Typ II-Fasern, wodurch das Mosaikmuster der verschiedenen Fasertypen, besonders in hypertrophierten Parenchymbezirken, verloren geht. Dadurch könnte auch das numerische Überwiegen von Typ I-Fasern bei kompensierten nukleären Atrophien zu erklären sein. Durch kombinierte histochemische und biochemische Untersuchungen ist der Verlust des reziproken Enzymverhaltens bei neuromuskulären Erkrankungen nachgewiesen (MEIJER et al., 1977). Aus diesen Ergebnissen ist zu folgen, daß die ATPase-Aktivität allein nicht für die Klassifizierung der Fasertypen bei neurogenen Muskelatrophien ausreichend ist. Andere enzymhistochemische Techniken insbesondere die Darstellung der oxydativen Enzyme, sollten daher zusätzlich angewandt werden.

Weitere theoretische Überlegungen betreffen die Fasermembran: Nach Denervierung könnte es zu einer Desintegration des Protein-Lipid-Systems der Membranen kommen, welche zum Einstrom extrazellulären Kalziums führt (SCHMALBRUCH, 1978). Daraus kann in Fasern mit einer degenerativen Schädigung der Fasermembran eine Erhöhung der Myosin-ATPase-Aktivität resultieren.

Dementsprechend zeigen atrophiierte Fasern oft eine besonders starke ATPase-Reaktion, obwohl sie andererseits oft hohe oxydative Enzymaktivitäten aufweisen. Besonders chronisch verlaufende

Neuropathien, wie die neurale Muskelatrophie und die dekompensierte nukleäre Atrophie, zeichnen sich im Gewebemuster durch größere Parenchymbezirke aus, in denen die atrophischen Fasern nach der ATPase-Reaktion einheitlich dem Typ II zuzuordnen sind. Zusätzlich läßt sich metrisch oft ein pathologisches Überwiegen der Anzahl an Typ II-Fasern nachweisen. Die deutlich polygonale Form der "small angular fibers" und die oft stark elongierten atrophischen Fasern könnten morphologisch auf eine Membranstörung als Ursache dieser histochemischen Befunde hinweisen.

Diese Überlegungen müssen in vielen Punkten lückenhaft und auch widersprüchlich bleiben, zumal insbesondere für den Muskel des Menschen viele Fragen ungeklärt sind, welche die Wertung histochemischer Befunde unter dynamischen Gesichtspunkten ermöglichen könnten. Dennoch muß bei der Beurteilung von Muskelbiopsien in Betracht gezogen werden, daß auch bei einer ausreichenden Differenzierung der Fasertypen im histochemischen Präparat Veränderungen der Enzymaktivitäten in denervierten Fasern vorliegen können.

Wie soll man sich aber die Hypertrophie isoliert der Typ I-Muskelfasern erklären?

Man kann vermuten, daß die Typ I-Faser mit dem Tonus der Muskulatur und dem extrapyramidalen System in Verbindung steht, während die Typ II-Faser mit der Willküraktivität und dem pyramidalen System korreliert ist. Die primäre Funktion langsamer motorischer Einheiten ist eine statische, die vorwiegend über die sog. gamma-Schleife und den monosynaptischen Dehnungsreflex bewirkt wird (BULLER, 1974).

Ein Denkmodell geht davon aus, daß der hemmende Einfluß des extrapyramidal-motorischen Systems auf die Typ I-Faser dominiert. Verstärkt wird die Hemmung bei Willkürinnervation einerseits durch

das Pyramidenbahnsystem, d.h. durch Kollateralen und Renshaw-Zellen, die auf die motorische Vorderhornzelle konvergieren; andererseits über Afferenzen aus den Golgi-Sehnenorganen. Unter funktionellen Gesichtspunkten wäre die Hemmung tonischer (statischer) Typ I-Motoneurone bei Aktivierung phasischer Typ II-Motoneurone ein einleuchtendes Prinzip. Ein gegenläufiger Effekt beruht auf dem monosynaptischen Dehnungsreflex, durch den der hemmende Einfluß auf die motorische Vorderhornzelle relativ vermindert wird.

Man kann also zur Diskussion stellen, daß der Verlust hemmender Impulse die Grundlage der Hypertrophie denervierten Typ I-Fasern beim Menschen ist. Umgekehrt kommt es zur Atrophie der Typ II-Fasern, wenn im Rahmen einer Denervierung, bzw. neurogenen Muskelatrophie, die Aktivierung phasischer Typ II-Motoneurone verloren geht.

Für die Möglichkeit einer Hypertrophie denervierten Typ I-Muskelfaser sprechen auch einige elektronenmikroskopisch nachweisbare Veränderungen. Vor allem für die nukleären Muskelatrophien ist die Zunahme des sarkotubulären Systems als herausstechender Befund tierexperimentell und morphometrisch gesichert (SHAFIQ et al., 1967; MARGRETH et al., 1969; MASTAGLIA und WALTON, 1970; STONNINGTON und ENGEL, 1973). Daneben ist auch eine vergrößerte Myofibrillenzahl nachgewiesen (MILDEI und SLATER, 1969). Möglicherweise kann sich das Transportsystem erst weiter differenzieren, wenn der hemmende Einfluß der motorischen Vorderhornzelle wegfällt.

Tierexperimentelle Befunde weisen in diese Richtung: Nach der Denervierung steigt die Kalziumtransportgeschwindigkeit im isolierten sarkoplasmatischen Retikulum der langsamen Muskelfaser an (MARGRETH et al., 1972). Die vermehrte Proteinsynthese nach Denervierung kann mit der Hypertrophie des sarkotubulären Systems

in Zusammenhang gebracht werden (MARGRETH et al., 1969).

Der Anstieg der Proteinsynthese könnte zum Teil auch auf die höhere Kaillardichte der roten Muskelfasern zurückzuführen sein. Wenn bei einer Läsion im peripheren Nerven die vasomotorische Innervation ausfällt, kommt es infolge der Vasodilatation zu einer vermehrten Durchblutung und Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe (TURNER und MANCHESTER, 1972/72). Durch die höhere Aktivität an oxydativen Enzymen sind die Energiequellen der roten Muskelfaser relativ unabhängig von der nervalen Kontrolle (s. BAJUSZ, 1964; TURNER und MANCHESTER, 1972; COTTER et al., 1973; GARCIA-BUNUEL, 1973). Die Hypertrophie der Typ I-Fasern ist möglicherweise auf eine kompensatorische Aktivierung des Pentose-Phosphat-Zyklus zurückzuführen. Dadurch werden Pentosephosphate zum Aufbau von Nucleinsäuren und reduziertes NADP bereitgestellt, das an der Zellproliferation beteiligt ist (LAUDHAN und HEYCK, 1963; HEYCK, 1963; COULTON, 1977). Zusätzlich ist anzunehmen, daß der Verlust des trophischen Einflusses des peripheren Nerven die Typ I-Faser weit weniger trifft als die Typ II-Faser (s. GASTALDI et al., 1973).

Für die eigenen Untersuchungen ergibt sich aus diesen Überlegungen, daß aktivierte und zentralständige Kerne in hypertrophierten Typ I-Fasern auf einen aktiven Prozeß nach Denervierung hinweisen.

2.2. Zu den histochemischen Phänomenen der "target fibers" und des "type grouping"

Die nach einer Läsion des peripheren Nerven auftretenden enzymhistochemisch nachweisbaren Veränderungen in den Muskelfasern selbst und im Gewebsmuster beruhen nach den oben dargelegten Befunden auf besonderen Reaktionsformen der Typ I- bzw. Typ II-Fasern. Zu klären bleibt noch die diagnostische Bedeutung der sog. target fibers und des type grouping-Phänomens (Abb 13,15).

Target fibers (Abb. 20) lassen sich enzymhistochemisch am häufigsten bei neurogenen Muskelatrophien nachweisen, insbesondere bei peripheren Polyneuropathien. Daneben können sie durch Tenotomie hervorgerufen werden. Nur vereinzelt sind sie bei muskulären Krankheitsbildern (Polymyositis, periodische Lähmungen) beschrieben worden (SHAFIQ et al., 1967).

Das target-Phänomen ist in aller Regel auf die Typ I-Faser beschränkt (RESNICK und ENGEL, 1967). Enzymhistochemisch zeigt es bei der Darstellung der oxydativen Enzyme ein kokardenähnliches Dreischichtphänomen. Im Zentrum der Faser ist keine Enzymaktivität nachweisbar. Darum angeordnet findet sich oft ein Hof mit besonders starker Reaktion. Die Peripherie der Faser erscheint normal. Die myofibrilläre ATPase-Reaktion bleibt reziprok im Innern der Faser lange erhalten.

Ultrastrukturell bestätigt sich hier das Vorhandensein abnorm strukturierter Myofilamente. Die Mitochondrien sowie das sarkoplasmatische Retikulum sind deutlich reduziert. Die Faserperipherie ist analog den histochemischen Befunden strukturell unauffällig. Die früher vermutete Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Zentrum der Zelle (DUBOWITZ, 1966) hat keine Bestätigung gefunden.

Target fibers werden heute als eine sekundäre Reaktion der Muskelfaser auf gestörte trophische Einflüsse des peripheren Nerven aufgefaßt (DE COSTER et al., 1976), während sie ursprünglich als

morphologisches Substrat einer frühen Denervierung galten (ENGEL, 1961). Sie finden sich in dem vorliegenden Untersuchungsgut weitgehend unabhängig vom Läsionstyp der neurogenen Muskelatrophien und werden auch dann angetroffen, wenn die Muskelbiopsie übereinstimmend mit den Befunden der Neuropathologie keinen Anhalt für eine Denervierung der Typ I-Faser gibt (s. axonal-desintegrative PN). Dementsprechend sieht man sie nur in großen innervierten Fasern, in denen die Enzymaktivitäten reziprok nachweisbar sind, nie aber nach experimenteller Denervierung (ADAMS, 1972). Experimentell können sie am einfachsten durch eine Tenotomie hervorgerufen werden (BETHLEHEM und VAN WIJNGAARDEN, 1963). In tenotomierten Muskeln entwickeln sich target-ähnliche Läsionen aber nur, wenn diese Muskeln innerviert sind: Sowohl die zusätzliche Unterbrechung des peripheren motorischen Nerven als auch die hohe thorakale Chordotomie verhindern die Entwicklung der target fibers (ENGEL et al., 1966; SHAFIQ et al., 1969; KARPATI et al., 1972).

Zur Entstehung der target fibers könnte folgendes Denkmodell herangezogen werden:

Über den monosynaptischen Dehnungsreflex stehen die Typ I-Fasern unter einem physiologischen, aktiven Spannungszustand, d.h., sie bestimmen den Tonus der Muskulatur. Die Stärke der Spannung wird von den Golgi-Sehnenorganen kontrolliert. Wird die Muskelspannung durch eine Tenotomie aufgehoben, so nimmt die Impulsaktivität in den I b-Fasern der Sehnenspindeln ab. Aufgrund der hemmenden Wirkung dieser Nervenfasern auf die homonymen Motoneurone führt die Erregungsabnahme zur Enthemmung der Motoneurone. Durch die Kontraktion der Typ I-Muskelfasern entsteht ein Muskelwulst.

Ausschlaggebend für die Entstehung der target fibers ist weiterhin eine physiologische Besonderheit der zentralen Fibrillenregionen, welche experimentell nachgewiesen ist (TAYLOR und RÜDEL, 1970): Bei einer starken Kontraktion von Froschmuskelfasern zeigen die zentralen Faserpartien eine wellenförmige Konfiguration der Myofibrillen.

In Analogie zur Physiologie der Muskelspindeln und dem Wirkungsmechanismus intrafusaler Muskelfasern muß man annehmen, daß bei starker Kontraktion der äußeren Myofibrillen die Aktivierung zentraler Fibrillen sistiert. Das Fehlen der oxydativen Enzymaktivitäten im Zentrum des Faserquerschnitts legt nahe, daß diese Faseranteile auch funktionell verändert sind.

An verschiedene Aufgaben der inneren und äußeren Myofibrillen im Zusammenhang mit dem Tonus der Muskulatur läßt auch eine andere Strukturanomalie, die sog. Ringbinden, denken. Diese betrifft jedoch isoliert die äußeren Faseranteile.

Aus diesen Überlegungen wird deutlich, daß target fibers nur bei erhaltener Innervation der Typ I-Faser entstehen. Wie soll man sich dann ihr Auftreten im Rahmen einer neurogenen Muskelatrophie erklären?

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß sie vor allem in Biopsien mit ausgeprägter, teils sogar selektiver Typ II-Faseratrophie vorkommen (z.B. axonal-desintegrativen PN). Man muß davon ausgehen, daß durch einen stärkeren Ausfall funktionierender Muskelfasern im neurogenen-atrophischen Muskel die Spannung vermindert wird. Über den Muskeldehnungsreflex kommt es zur verstärkten Kontraktion der Typ I-Fasern, so daß die Länge des Muskels weitgehend konstant gehalten werden kann. Die Abnahme der Muskelspannung verursacht zusätzlich über das Golgi-Organ einen Wegfall der Hemmung.

Andererseits führt auch der Verlust phasischer Typ II-Motoneurone zur Aufhebung der physiologischen Hemmung der Typ I-Motoneurone. Damit kann es bei einem Abfall der Muskelspannung zur Kontraktion der äußeren Faseranteile in innervierten Typ I-Fasern kommen, ohne daß die Muskeln tenotomiert sind.

Im Bereich der Typ I-Fasern sind also folgende Reaktionsweisen denkbar:

- a) Die Denervierung allein führt in Typ I-Fasern zur Denervierungshypertrophie.
- b) Die Abnahme der Muskelspannung allein führt zur verstärkten Kontraktion der Typ I-Fasern im Sinne sog. target fibers.
- c) Abweichend davon führt das gleichzeitige Vorhandensein von Denervierung und Spannungsverlust in derselben Faser zur Atrophie ohne Ausbildung von target fibers.

Letzteres hat folgende praktische Bedeutung: Target fibers in nicht denervierten Fasern deuten auf einen Spannungsverlust hin. Dieser verhindert die Hypertrophie denervierter Typ I-Fasern.

Nach eigenen Untersuchungen wird das sog type grouping-Phänomen besonders bei axonal-dystrophischen Prozessen auf der Basis eines dying back-Mechanismus angetroffen. Es tritt hier zusammen mit Regenerationsphänomenen auf (z.B. Faserspaltungen; aus Satellitenzellen hervorgegangenen Regeneratzellen, sog. basophilen Fasern).

Das type grouping-Phänomen im engeren Sinne besteht in Gruppen von 13 oder mehr Typ I- und Typ II-Fasern, die in der Regel vom selben Fasertyp umgeben sind. Hiervon sind Fasergruppierungen abzutrennen, wie sie bei peripher-demyelinisierenden oder insbesondere nukleär-atrophisierenden Prozessen zu sehen sind: Umgeben von oft netzförmig und in größeren Gruppen angeordneten atrophischen Typ II-Fasern liegen Inseln von größeren Gruppen hypertrophierter Typ I-Fasern. Es finden sich hier weder klinische Hinweise auf eine nennenswerte Reinnervation, noch morphologische Zeichen einer Regenerationstendenz, die eine Sprossung erhaltener Nervenfasern mit "Adoption" denervierter Muskelfasern wahrscheinlich machen. Eher ist an Veränderungen der Enzymaktivitäten in denervierten Muskelfasern zu denken (s.o.), während bei dem eigentlichen type grouping die Enzymaktivitäten reziprok nachweisbar sind.

Folgt man dieser Differenzierung, so findet man ein echtes type grouping-Phänomen im Wesentlichen bei dystrophischen PN mit ganz distaler Prädilektion der Veränderungen im peripheren Motoneuron. Diese sind auch nach klinischen und neurophysiologischen Kriterien gut zur Reinnervation befähigt, während z.B. die neurale Muskelatrophie und nukleäre Atrophien mehr einen eigengesetzlichen Verlauf nehmen.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (WOOLF 1962/62) scheint auch strukturell gut belegt (WOOLF und COERS, 1974), daß die innerhalb des Muskels selbst gelegenen distalen Nervenabschnitte am effektivsten zur Regeneration von Muskelfasern aussprossen.

3. Die Bedeutung der Histochemie und Morphometrie in der Differentialdiagnose neurogener Muskelatrophien

Die Muskelbiopsie ist mit einer "Momentaufnahme" des pathologischen Geschehens zu vergleichen; morphometrisch läßt sich nur der statische Aspekt des Einzelfalles quantifizieren. Die Korrelation der metrischen Ergebnisse mit der Krankheitsdauer steuert allerdings auch dynamische Gesichtspunkte bei.

Die Ergebnisse bleiben jedoch zwangsläufig schematisiert, da die Dauer nicht unbedingt dem Stadium der Erkrankung gleichzusetzen ist, und die unterschiedlichen Verlaufsformen neurogener Muskelatrophien weiterhin durch die zugrundeliegenden ätiologischen Faktoren determiniert sind:

In demnach unterschiedlicher Häufigkeit sind die Neuropathie-Formen in den zum Vergleich herangezogenen Gruppen mit akutem (bis 1/2 Jahr), subakutem (bis 1 Jahr) und chronischen (über 1 Jahr) Verlauf vertreten. Unterschieden wurde entsprechend der allgemeinen klinischen Einteilung zwischen peripheren PN, nukleären Atrophien und neuralen Muskelatrophien. In dieser Folge zeigen die metrischen Ergebnisse eine zunehmende Abweichung von der Norm, weiterhin innerhalb der Gruppen mit zunehmender Krankheitsdauer. Auffallend ist die unterschiedliche Entwicklung der Fasergrößen: Periphere PN zeigen einen vom akuten zum subakuten Verlauf zunehmende Typ II-betonte Atrophie; chronische Verläufe sind gekennzeichnet durch vermehrte Kalibervariationen und eine Hypertrophietendenz. Die beiden anderen Gruppen zeigen im Beginn das Bild einer dominierenden Faserhypertrophie; daneben bildet sich zunehmend eine gruppierte Faseratrophie aus. Diese beiden Phänomene sind besonders bei der neuralen Muskelatrophie in den beiden Fasertypen unterschiedlich ausgeprägt: Es besteht eine überwiegende Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie.

Die primäre Berücksichtigung des Stadiums einer neurogenen Muskelatrophie eröffnet zwar einige wichtige Aspekte zum zeitlichen Ablauf der Ausprägung eines neurogenen Gewebssyndroms. Darüber hinaus sind

jedoch die Beziehungen der histochemischen Befunde zu ätiologischen und klinischen Formen von Polyneuropathien und nukleären Atrophien von quantitativ stärkerer Bedeutung, so daß die Unterteilung nach der Krankheitsdauer zwar einen "Trend" verdeutlichen kann, die Gruppe in sich aber inhomogen bleiben muß.

In der Auseinandersetzung mit bekannten ätiopathogenetischen Daten konnte nachgewiesen werden, daß die nach Läsionstypen differenziierten Neuropathien Manifestationen prinzipiell differenter pathogenetischer Mechanismen sind, die sich sowohl klinisch als auch in der Muskelmorphologie unterscheiden lassen. Verschiedene Grundkrankheiten und Grundbedingungen können über eine "gemeinsame Endstrecke" in einen Läsionstyp einmünden und damit zu relativ einheitlichen klinischen und bioptischen Befunden führen. Dadurch ist eine weitgehende Homogenität der metrischen Ergebnisse von Neuropathien unterschiedlicher Ätiologie, die einem gemeinsamen Läsionstyp zugehören, gegeben.

3.1. Differentialdiagnose peripherer Polyneuropathien

3.1.1. Neuropathologische Grundlagen

Aus der Literatur sind vier Haupttypen von Strukturveränderungen des peripheren Nerven im Rahmen von Polyneuropathien bekannt:

a) Primär vasculäre PN vom Mischtyp:

Hier können pathologische Veränderungen in den vasa nervorum, in den Myelinscheiden, und in den Axonen nebeneinander manifest werden oder sich einander aufpropfen. Der Schwerpunkt pathologischer Veränderungen liegt aber im Bereich der Muskulatur selbst. Ätiologisch sind die Gefäßveränderungen auf obliterierende bzw. entzündliche Gefäßprozesse, Diabetes mellitus sowie die Paraproteinämie zurückzuführen.

b) Primär axonal-dystrophische PN:

Sie entsprechen dem Typ einer lange produktiven Partialläsion von einzelnen der größten Nervenfasern, welche primär nicht das Axon betrifft. Sie beruht auf einer metabolischen Schädigung der Vorderhornzelle, welche sich im Rahmen eines sog. dying back-Mechanismus zuerst an den intramuskulären Nervenästchen manifestiert.

Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabusus, exogene Vergiftung sowie die Friedreich'sche Ataxie können zu dieser Neuropathieform führen.

c) Primär axonal-desintegrative PN:

Sie sind gekennzeichnet durch die rasche Totalläsion zahlreicher und insbesondere der größten Nervenfasern. Betroffen ist das Axon selbst, wahrscheinlich in seiner ganzen Länge. Ätiologisch können die akute intermittierende Porphyrrie und chronischer Alkoholabusus in Betracht gezogen werden.

d) Primär demyelinisierende PN:

Sie sind charakterisiert durch chronische Veränderungen im Bereich der Markscheiden, welche zunächst das Axon nicht betreffen. Lokalisiert sind diese in allen großen Nervenfasern und zwar in ihrem gesamten Verlauf, mit proximaler Betonung. Demyelinisierende Prozesse sind charakteristisch für die Polyraiculoneuritis, die PN bei primärer Amyloidose, sowie die neurale Muskelatrophie.

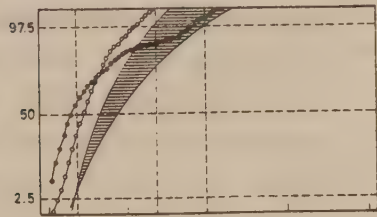
3.1.2. Myopathologische Befunde

Jeder dieser Läsionstypen bedingt ein weitgehend einheitliches Bild struktureller und metrischer Befunde im Muskelparenchym. Diese zeigen sich zum einen von der Art der Schädigung des peripheren Nerven abhängig, andererseits sind sie auch von der Lokalisation innerhalb der motorischen Einheit geprägt. Diese zeigt von a) nach d) zunehmend einen proximalen Schwerpunkt.

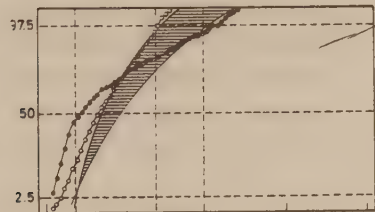
Abb. 36

Megahistogramme der
verschiedenen Läsionstypen

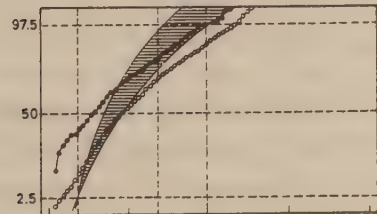
Primär vasculäre PN vom Mischtyp



Primär axonale PN



Primär demyelinisierende PN



0 5000 10000 15000 20000 μ^2

Anhand des Megahistogramms aller PN eines jeden Läsionstyps (Abb 36) läßt sich zeigen, daß die primär vasculären PN vom Mischtyp durch eine Atrophie beider Fasertypen gekennzeichnet sind. Bei primär axonalen Prozessen scheinen selektiv die Typ II-Fasern betroffen. Das Megahistogramm primär demyelinisierender PN zeigt neben der Typ II-Atrophie eine Typ I-Hypertrophie.

a) Muskelbiopsie bei primär vasculären PN vom Mischtyp:

Hier zeigt sich das gesamte Muskelparenchym allgemein ver-schwächtigt. Außer der Atrophie beider Fasertypen können auch metrisch nur geringe Kaliber-, jedoch stärkere Formvariationen nachgewiesen werden. Neben der neurogenen Atrophie einzelner Muskelfasern oder kleiner Fasergruppen bestehen degenerative Veränderungen, welche teilweise bis zum Muskelfaseruntergang reichen. Vor allem im Bereich der Fasernekrosen sowie der ge-schädigten Gefäße, ist das Interstitium entzündlich infiltriert, teilweise auch beträchtlich fibrosiert. Dementsprechend zeigt sich auch metrisch eine starke Zunahme des Interstitiums.

Nicht immer läßt sich entscheiden, ob es sich um eine primär neu-rogene, myopathische oder auch myositische Schädigung der Muskulatur handelt. Zusätzlich lassen die muskelbiptischen Befunde noch an eine Inaktivitätsatrophie denken.

b) Muskelbiopsie bei primär axonal-dystrophischen PN:

Nebeneiner quantitativ meist nur geringen Atrophie einzelner Fasern, vorwiegend vom Typ II, fallen auch metrisch vor allem vermehrte Kalibervariationen der oft einheitlich hypertrophierten Typ I- und Typ II-Fasern des Gewebes auf. Im Bereich der meist im Sinne einer Anpassungshypertrophie mäßig vergrößerten Fasern wird das Schachbrettmuster der Fasertypen oft durch pathologische Gruppen oder ein type grouping-Phänomen der Typ I- und Typ II-Fasern unterbrochen. Neben Reinnervationsphänomenen sind auch regenerative Veränderungen ein häufiger Befund. Zahlenmäßig überwiegen die Typ I-Fasern. Aus der Überlagerung verschiedener Prozesse im Parenchym resultiert eine Ähnlichkeit des Megahisto-gramms mit dem primärer Myopathien.

c) Muskelbiopsie bei primär axonal-desintegrativen PN:

Das myopathologische Korrelat der Strukturveränderungen im peri-pheren Nerven ist die metrisch nachweisbare Atrophie eines großen

Teils der Typ II-Fasern, die in kleinen Gruppen angeordnet sind und das gesamte Parenchym durchsetzen. Sie entsprechen oft sog. small angular fibers. Dabei bleibt das Schachbrettmuster der Fasertypen weitgehend erhalten. Die Kalibervariationen sind kaum erhöht. Die Abweichung des Formfaktors der Typ II-Fasern entspricht der stärker polygonalen Form. Abgesehen von target fibers, ist das weitgehend aus Typ I-Fasern bestehende Restparenchym weitgehend unauffällig. Das Interstitium ist relativ zum Parenchym vermehrt.

d) Muskelbiopsie bei primär demyelinisierenden PN:

Im Gegensatz zu den primär axonalen PN sind diese gekennzeichnet durch eine Denervierung beider Fasertypen, welche allerdings unterschiedliche Reaktionsformen zeigen: Während die Typ II-Fasern atrophiert sind, sieht man die Typ I-Fasern oft stark hypertrophiert. Strukturelle Veränderungen deuten auf eine Denervationshypertrophie der Typ I-Fasern hin. Das oft pathologische Überwiegen der Typ II-Fasern und der Verlust des reziproken Enzymverhaltens in einigen Fasern sprechen für veränderte Enzymaktivitäten. Diese haben zur Folge, daß oft große Felder, teilweise ganze Faszikel atrophischer Fasern vor allem dem Typ II zuzuordnen sind, während hypertrophierte Parenchymbezirke fast nur aus Typ I-Fasern bestehen.

Metrisch lassen sich neben den Größenverhältnissen, die im Megahistogramm eine bimodale Verteilungskurve zeigen, oft starke Form- und Kalibervariationen nachweisen. Die Typ II-Fasern sind vielfach vermehrt.

3.1.3. Klinische Charakteristika

Das gemeinsame Läsionsmuster im Bereich des peripheren Motoneuron sowie des Muskelparenchyms bedingt eine weitgehend einheitliche Akzentuierung des klinischen Bildes innerhalb der einzelnen Neuropathieformen:

a) Primär vasculäre PN vom Mischtyp:

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen akut auftretende, hochgradige Muskelatrophien und Paresen, die mit asymmetrischer Ausprägung vor allem proximale Muskelgruppen betreffen. Die Eigenreflexe sind lange erhalten. Fleckförmige Sensibilitätsstörungen und Dysästhesien bestehen vorwiegend im Bereich der distalen unteren Extremitäten. Immer wieder finden sich Myalgien und trophische Störungen.

b) Primär axonal-dystrophische PN:

Unter den Symptomen sind Reflexausfälle an den Beinen und strumpf- oder auch handschuhförmige Sensibilitätsstörungen symmetrischer Ausprägung lange Zeit führend. Typisch für den Verlauf ist ein schleichender Beginn und eine zögernde Rückbildungstendenz.

c) Primär axonal-desintegrative PN:

Das klinische Bild ist von rasch einsetzenden distalen Paresen und konsekutiven Muskelatrophien an beiden Beinen geprägt. Die Reflexe sind früh ausgefallen. Eine Restfunktion der Muskulatur ist erhalten. Die propriozeptive Sensibilität ist gleitabschnittsweise nach distal herabgesetzt.

c) Primär demyelinisierende PN:

Diese Neuropathien nehmen einen chronisch-rezidivierenden bzw. chronisch-progredienten Verlauf und führen erst spät zu Atrophien. Die Lähmungen steigen in der klassischen Weise beidseitig von den distalen Extremitäten auf, bis auch die Rumpfmuskulatur befallen

ist. Segmentale Sensibilitätsstörungen, Dysästhesien und vasomotorisch-neurotrophische Störungen gehören ebenfalls zur Symptomatik. Verschiedentlich finden sich Hinweise auf eine radiculäre Beteiligung.

3.2. Differentialdiagnose nukleärer Muskelatrophien

Neuropathologisch lassen sich die nukleären Atrophien einheitlich durch die disseminierte Degeneration vor allem der großen Vorderhornzellen charakterisieren. Da jede Zelle einzeln degeneriert, können verschiedene Stadien nebeneinander gesehen werden. Zusätzlich können sich die pathologischen Veränderungen auch auf die Nervenwurzeln sowie das erste motorische Neuron erstrecken.

Da die verschiedenen klinischen Formen nukleärer Atrophien nicht durch die Art, sondern vielmehr durch die Lokalisation des pathologischen Geschehens gekennzeichnet sind, können muskelbiopsische Befunde nur wenig zur Differentialdiagnose beitragen. Die Abgrenzung von den peripheren Polyneuropathien ist jedoch in der Regel möglich.

Wie bei den demyelinisierenden PN kann man von einer Denervierung beider Fasertypen ausgehen. Daraus erklärt sich die Ähnlichkeit der myopathologischen Befunde. Im Unterschied zu diesen wird das histologische Bild der nukleären Atrophien zusätzlich durch das Verhalten des (noch) nicht denervierten Restparenchyms geprägt, das eine Unterscheidung in kompensierte und dekomensierte Stadien ermöglicht.

In kompensierten Stadien, wie sie häufiger bei progressiven spinalen Muskelatrophien anzutreffen sind, ist die Faseratrophie meist nicht sehr stark ausgeprägt. Mehr einzelne oder kleinere Grüppchen atrophischer Fasern liegen vorwiegend am Rand der Faszikel und breiten sich in Straßen in das Parenchym hinein aus. Dominierend sind die nicht oder im Sinne einer Anpassungshypertrophie mäßig vergrößerten Fasern beider histochemischer Typen, daneben finden sich auch einzelne, "myopathisch" erscheinende, denervierte Typ I-Fasern.

In weiter fortgeschrittenen dekomensierten Stadien ist das funktionsfähige Restparenchym deutlich reduziert. Bei rasch progredienten Verläufen, wie sie vor allem für die MAL charakteristisch sind, sieht man ein Netz rundlicher atrophierter Fasern, vorwiegend vom Typ II.

Bei langsamer Progredienz, d.h. vor allem bei den spinalen Muskelatrophien, ist die Atrophie auf große Felder oder ganze Faszikel ausgedehnt. Stark elongierte atrophische Fasern deuten auf eine degenerative Membranschädigung hin. Diese könnte dafür verantwortlich sein, daß einerseits atrophisierte Parenchymbezirke einheitlich aus Typ II-Fasern bestehen, andererseits die Typ II-Fasern auch zahlenmäßig überwiegen. Inmitten der Atrophie liegen Inseln stark hypertrophierter Fasern, die oft einheitlich aus denervierten Typ I-Fasern bestehen. Sowohl hypertrophisierte wie auch atrophisierte Fasern zeigen oft einen Verlust des reziproken Enzymverhaltens.

Die myopathologischen Befunde werden durch die metrischen Ergebnisse weiter untermauert.

Die klinischen Charakteristika entsprechen dem Grad pathologischer Veränderungen in der Muskulatur. Durch die Anpassungshypertrophie erhaltener motorischer Einheiten können die Atrophien und Paresen lange kaschiert werden. Bestehen in kompensierten Stadien bereits deutliche Muskelatrophien, so findet man in der Regel jedoch noch keine schweren Paresen. In dekompenzierten Stadien dagegen sind schwere Paresen mit den Atrophien verbunden.

Einen Überblick der wichtigsten muskelbiopsischen Befunde bei neurogenen Muskelatrophien gibt Tab. 18.

Tab. 18 Differentialdiagnose neurogener Muskelatrophien
Die wichtigsten myopathologischen Befunde in Stichworten

Primär vaskuläre PN vom Mischtyp

Allgemeine Verschmächtigung des Muskelparenchyms.
Neben einer neurogenen Atrophie myopathische bzw. myositische Veränderungen. Zunahme des Interstitiums. Gefäßläsionen. Zusätzliche Inaktivitätsatrophie.

Primär axonal-dystrophische PN

Diskrete Einzelfaseratrophie bei vermehrten Kalibervariationen.
Regenerations- und Reinnervationsphänomene.
Restparenchym: Durchgehend mäßige Anpassungshypertrophie; pathologische Gruppenbildung, type grouping-Phänomen.
Numerisches Überwiegen des Fasertyps I.

Primär axonal-desintegrative PN

Weitgehende, kleingruppierte Typ II-Atrophie. Small angular fibers.
Interstitium vermehrt.
Restparenchym: Target fibers, sonst unauffällig.

Primär demyelinisierende PN

Typ II-Atrophie in großen Gruppen, terminal atrophische Fasern.
Typ I -Hypertrophie in großen Gruppen.
Veränderte Enzymaktivitäten, Typ II-Überwiegen.
Funktionsfähiges Restparenchym reduziert, target fibers.

Kompensierte nukleäre Atrophien

Kleingruppierte Typ II-Atrophie, terminal atrophische Fasern.
Denervationshypertrophie einzelner Typ I-Fasern.
Weitgehende Anpassungshypertrophie im Restparenchym.
Numerisches Überwiegen des Fasertyps I.

Dekompensierte nukleäre Atrophien

Netz- bzw. felderförmige, Typ II-betonte Atrophie, terminal atrophische Fasern. Inseln hypertrophierter Typ I-Fasern.
Funktionsfähiges Restparenchym reduziert, wenig Anpassungshypertrophie
Verlust des reziproken Enzymverhaltens, numerisches Überwiegen des Typs II.

VII. Zusammenfassung

Die detaillierte Untersuchung der metrischen Methodik und der morphologischen und metrischen Charakteristika von 39 normalen Muskelbiopsien sowie von 7 Fällen von Inaktivitätsatrophie bildet die Voraussetzung für die Auswertung der Myopathologie von 108 Patienten mit der klinischen Diagnose einer neurogenen Muskelatrophie.

In der Synopse von klinischen, histologischen, histochemischen und myometrischen Befunden werden insbesondere verschiedene ätiologisch definierte Formen peripherer Polyneuropathien unter dem jeweils metrisch führenden Symptom eingehend dargestellt. Unter dem Gesichtspunkt der Krankheitsdauer wird der dynamische Aspekt dieser Befunde untersucht.

Aus der Gegenüberstellung mit entsprechenden neuropathologischen Befunden der Literatur wird deutlich, daß die morphologisch und metrisch nachweisbaren Veränderungen in den histochemisch differenzierbaren Muskelfasertypen auf verschiedene Neuropathieformen hinweisen, welche auch durch eine einheitliche Akzentuierung des klinischen Erscheinungsbildes gekennzeichnet sind. Diesen liegen oft unterschiedliche Ätiologien zugrunde, die sich aber über eine gemeinsame pathogenetische Endstrecke in einem der vier Haupttypen peripherer Polyneuropathien manifestieren: Im einzelnen sind

- a) primär vasculäre Polyneuropathien vom Mischtyp (bei degenerativen und entzündlichen Gefäßprozessen, Paraproteinämie, bestimmten Formen von Diabetes mellitus) durch eine allgemeine Verschmächtigung des gesamten Muskelparenchyms charakterisiert; weiterhin
- b) primär axonal-dystrophische Polyneuropathien (bei chronischen Intoxikationen, bestimmten Formen von chronischem Alkoholabusus sowie Diabetes mellitus, Friedreich'scher Ataxie) durch vermehrte Kalibervariationen;

- c) primär axonal-desintegrative Polyneuropathien (bestimmte Formen von chronischem Alkoholabusus, akute intermittierende Porphyrie) im Muskel durch eine nahezu selektive Atrophie von Typ II-Fasern; und schließlich
- d) primär demyelinisierende Polyneuropathien (Polyradikuloneuritis, PN bei primärer Amyloidose, neurale Muskelatrophie) durch das Nebeneinander von Typ II-Atrophie und Typ I-Hypertrophie.

Nukleäre Atrophien lassen in kompensierten Stadien eine dominierende Hypertrophie beider Fasertypen erkennen, in dekompenzierten Stadien ein Nebeneinander von Hypertrophie und Atrophie.

Die Wertung metrisch dominierender Veränderungen in den beiden

Fasertypen gelingt erst durch die eingehende Analyse des zugrundeliegenden Gewebsmusters und struktureller Besonderheiten der Muskelfasern selbst. Diese werden daher ausführlich dargestellt und diskutiert.

Wenn auch die Erkrankungen des peripheren Nerven oft eine "polygenetische Reaktionsform" (JANZEN, 1966) darstellen, so können doch durch die Quantifizierung enzymhistochemischer Befunde, die Charakterisierung des morphologischen Bildes und die Analyse der klinischen Manifestationsformen Kerngruppen mit typischen Mustern herauskristallisiert werden. Die muskelbiptischen Befunde erlauben hinsichtlich der Ätiologie nur selten eine spezifische Diagnose, können aber sicherlich zur differentialdiagnostischen Eingrenzung neurogener Muskelatrophien beitragen.

VIII. Literaturverzeichnis

- ADAMS, R.D., DENNY-BROWN, D., PEARSON, C.M.: Diseases of Muscle. A Study in Pathology, 1st ed. Hoeber, New York (1953).
- ADAMS, R.D., DENNY-BROWN, D., PEARSON, C.M.: Diseases of Muscle. A Study in Pathology, 2nd ed. Hoeber, New York (1962).
- ADAMS, R.D.: Pathological Reactions of Skeletal Muscle Fibre in Man. In: Disorders of Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- ALAJOUANINE, T.H., CASTAIGNE, P., CAMBIER, J., ESCOUROLLE, R.: Maladie de Charcot-Marie. Etude anatomo-clinique d'une observation suivie pendant 65 ans. Press med. 75, 2745-2750 (1967).
- ANDRADE, C.: Familial Amyloidotic Polyneuropathy. In: Amyloidosis, Excerpta Medica, Amsterdam (1968).
- ARAN, F.A.: Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire: Atrophie musculaire progressive. Arch. gén. Méd. 24, 172-214 (1850).
- ASHBURY, A.K., ARNASON, B.G., ADAMS, R.D.: The inflammatory lesions in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. Medicine (Balt.) 48, 173-176 (1969).
- ASHBURY, A.K.: Ischaemic disorders of peripheral nerve. In: Handbook of clin. Neurol., Vol. 8/II, p. 154-164 North Holland Publ., Amsterdam (1970).
- ASKANAS, V., SHAFIQ, S.A., MILHORAT, A.T.: Normal and dystrophic chicken muscle at successive states in tissue culture. Arch. Neurol. (Chic) 24, 259-265 (1971).
- AWAD, E.A.: Läsionen der motorischen Endplatten spezifisch für Polyneuritis diabetica. Med. Tribune 45, 7. Nov. (1969).
- BAJUSZ, E.: "Red" skeletal muscle fibers: relative independence of neural control. Science 145, 938-939 (1964).
- BALLIN, R.M. H., THOMAS, P.K.: Hypertrophic changes in diabetic neuropathy. Acta neuropath. (Berl.) 11, 93-102 (1968).
- BARANY, M., BARANY, K., RECKART, T., VOLPE, A.: Myosin of slow and fast muscles of the rabbit. Arch. Biochem. Biophys. 109, 185 ff. (1965).
- BARANY, M., CLOSE, R.: The transformation of myosin in cross-innervated rat muscle. J. Physiol. 213, 455-458 (1971).

- BASS, A., BRADICZKA, D., EYER, P., HOFER, S., PETTE, D.: Metabolic differentiation of distinct muscle types on the level of enzyme organisation. *Europ. J. Biochem.* 10, 198-296 (1969).
- BEHSE, F., BUCHTHAL, F.: Peroneal Muscular Atrophy (PMA) and related disorders. *Brain* 100, 41-85 (1977).
- BEHSE, F., BUCHTHAL, F.: *Ann Neurol.* 2, 95 (1977). Zit. n. BRANDLEY 1978.
- BELL, E.T.: The interstitial granules of striated muscle and their relation to nutrition. *Internat. Monatsschr. Anat. u. Physiol.* 28, 297 (1911).
- BERARD-BADIER, M., GAMBARELLI, D., PINSARD, N., HASSOUN, J., TOGA, M.: Infantile neuroaxonal dystrophy of Seitelberger's disease. II. Peripheral nerve involvement: Electron microscopic study in one case. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl.* V, 30-39 (1971).
- BERTRAND, I., VAN BOGAERT, L.: Rapport sur la SLA. *Anatomie pathologique Rev. Neurol.* I, 879-906 (1925).
- BETHLEM, J., VAN WIJNGAARDEN, K., G.: The incidence of ringed fibers and sarcoplasmatic masses in normal and diseased muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 26, 326 ff. (1963).
- BISCHOFF, A.: Zur diabetischen Amyotrophie (Neuromyopathie). *Schweiz. med. Wschr.* 89, 519-526 (1959).
- BISCHOFF, A.: Die diabetische Neuropathie, Thieme, Stuttgart (1963).
- BISCHOFF, A.: Ultrastructure of tri-ortho-cresyl-phosphate poisoning in the chicken. I. Studies on myelin and axonal alterations in the sciatic nerve. *Acta neuropath. (Berl.)* 2, 158-174 (1967).
- BISCHOFF, A.: Diabetische Neuropathie (Pathologie, Anatomie, Pathophysiologie und Pathogenese aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen). *Dtsch. med. Wschr.* 93, 237-247 (1968).
- BISCHOFF, A.: Ultrastructure of tri-ortho-cresyl-phosphate poisoning in the chicken. II. Studies of spinal cord alterations. *Acta neuropath. (Berl.)* 15, 142-155 (1970).
- BISCHOFF, A.: Die Erkrankungen des peripheren Nervensystems beim Diabetes mellitus und Alkoholismus. *Regenburger Jb. ärztl. Fortbild.* 18/5, 272-276 (1970).
- BISCHOFF, A.: Die alkoholische Polyneuropathie (Klinische, ultrastrukturelle und pathogenetische Aspekte). *Dtsch. med. Wschr.* 96, 317-322 (1971).

- BLAKEMORE, W.F., CAVANAGH, J.B.: "Neuroaxonal Dystrophy" occurring in an experimental "dying back" process in the rat. *Brain* 92, 789-804 (1969).
- BOECHETEL, G.: Differentialdiagnose der Erkrankungen des peripheren Nervensystems. In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1963).
- BONDUELLE, M.: Amyotrophic lateral sclerosis. In: Handbook of clin. Neurol., Vol. 22/II, p. 281-338, Am. Elsevier Publ. Co. Inc., New York (1975).
- BOOTH, F.W., KELSO, J.R.: Effect of hind limb immobilization on contractile and histochemical properties of skeletal muscle. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 342, 231-238 (1973).
- BRADLEY, W. G.: Studies of axoplasmatic flow in peripheral nerves in normal animals, in inherited motor neuron disease of mice and in toxic neuropathies. Proc. Symposium: "Structure and function of normal and diseased muscle and peripheral nerves", Kazimierz, May 1972.
- BRADLEY, W. G.: The Neuropathies. In: Disorders of Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- BRADLEY, W.G., THOMAS, P.K.: The Pathology of Peripheral Nerve Disease. In: Disorders of Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- BRADLEY, W., G., BOSCH, E., P., PELHAM, R., W., RASOOL, C., G.: I. Experimental investigations of alcoholic neuropathy.
- II. Axonal transport studies in toxic neuropathies. Int. Symp. of Periph. Neuropath. Milan, June 26-28: Ricerca scientifica ed educazione permanente, Suppl. 5 (1978).
- BRAIN, W. R., LORD: Diseases of the Nervous System., pp 532. Oxford Press 6, London (1962).
- BRAIN, W. R., the late LORD, CROFT, P. B., WILKINSON, M.: The Course and Outcome of Motor Neuron Disease. In: Motor Neuron Diseases, Grune & Stratton. N.Y., p. 20-27 (1969).
- BRIMIJOIN, S.: Axonal transport of specific substances in peripheral nerves of animals and man. Int. Symp. of Periph. Neuropath. Milan, June 26-28: Ricerca scientifica ed educazione permanente, Supp. 5 (1978).
- BROOKE, M. H., ENGEL, W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. I. Adult male and female. *Neurol. (Minneap.)* 19, 221-333 (1969).

- BROOKE, M. H., ENGEL, W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. II. Diseases of the upper and lower motor neuron. *Neurol. (Minneap.)* 19, 378-393 (1969).
- BROOKE, M. H., KAISER, K. ".: Muscle fiber types: How many and what kind? *Arch. Neurol.* 23, 369-379 (1970).
- BROOKE, M. H.: The Pathologic Interpretation of Muscle Histochemistry In: *The Striated Muscle*, ed. C.M. Pearson, F.K. Mostofi. The Williams and Wilkins Co., Baltimore (1973).
- BROWNELL, B., OPPENHEIMER, R., TREVOR HUGHES, J.: The central nervous system in motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33, 338-357 (1970).
- BRUNS, L.: Über neuritische Lähmungen beim Diabetes mellitus. *Berl. klin. Wschr.* 27, 509 (1890).
- BRUYN, G. W., GARLAND, H.: Neuropathies of Endocrine Origin. In: *Handbook of clin. Neurol.*, Vol. 8/II, North Holland Publ., Amsterdam, p. 29-71 (1970).
- BUCHTHAL, F.: Spontaneous and voluntary electrical activity in neuromuscular disorders. In: *Proc. VIIIth Intern. Congr. Neurol.* Vienna, Excerpta Medica, Amsterdam, Vol. II, P. 15-43 (1965).
- BUCHTHAL, F., SCHMALBRUCH, H., KAMIENIECKA, Z.: Contraction times and fibre types in neurogenic paresis. *Neurology* 21, 58-67 (1971).
- BUCHTHAL, F., BEHSE, F. : Sensory action potentials and biopsy findings of the sural nerve in neuropathy. *Int. Symp. of Periph. Neuropath.* Milan, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione permanente*, Suppl. 5 (1978).
- BULLARD, H.: On the interstitial granules and fat droplets of striated muscle. *Am J. Anat.* 14, 1 (1912/13).
- BULLER, A. J., ECCLES, J. C., ECCLES, R. M.: Interactions between motor-neurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J. Physiol. (Lond.)* 150, 417-439 (1960).
- BULLER, A. J., MOMMAERTS, W. F. H. M., SERAYDARIAN, K.: Enzymatic properties of myosin in fast and slow twitch muscles of the cat following cross-innervation. *J. Physiol.* 205, 581 ff. (1969).
- BULLER, A. J.: The Physiology of the Motor Unit. In: *Disorders of Voluntary Muscle*, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London, p. 30 (1974).

- BUNDSCHU, H. D., SUCHENWIRTH, R., ANSORGE, R.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen. III. Das Muskelbild bei Polyneuritiden (Polyneuropathien). *Klin. Wschr.* 49, 148-155 (1971).
- BURKE, R. E., LEVINE, D. M., ZAJAC, F. E., TSAIRIS, P., ENGEL, W. K.: Momillian motor units: Physiological - histochemical correlations in three types in cat gastrocnemius. *Science* 174, 709-712 (1971).
- BURKE, R. E., TSAIRIS, P.: The correlation of physiological Properties with histochemical characteristics in single muscle unit. *Ann. NY Acad. Sci.* 228, 145-159 (1974).
- BURKE, R. E., EDGERTON, V. R.: Motor Unit Properties and Selective Involvement in Movement. In: *Exercise and Sport Sciences Reviews*, ed. J.H. Wilmore and J.F. Keogh, Vol. 3, Acad. Press, New York, p. 31-81, (1975).
- BURKE, R.E.: The physiology of alpha motoneurons and their synaptic input in relation to the problem of amyotrophic lateral sclerosis. Reprint from: *Amyotrophic lateral sclerosis* No. 19, Acad. Press, Inc., p. 119-133 (1976).
- CAJAL, RAMON Y. S.: *Degeneration and Regeneration of the Nervous system*, Oxford University Press (1928).
- CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., CAMBIER, J., ESCOURROLLE, R., LE BIGOT, P.: Etude neuropathologique de 61 observations de sclerose laterale amyotrophique. Discussion nosologique. *Rev. neurol.* 127, 401-414 (1972).
- CAVANAGH, J. B., MELLICK, R. S.: On the nature of peripheral nerve lesions associated with acute intermittent porphyria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28, 320-327 (1965).
- CHARCOT, J. M., JOFFROY, A.: Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. *Arch. Physiol.* 2, 354 u. 744 (1869).
- CHARCOT, J. M.: De la sclérose latérale amyotrophique. *Progres. Med.* 2, 325, 341, 453 (1874).
- CHARCOT, J. M., MARIE, P.: Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard le mains. *Revue de Médecine (Paris)* 6, 97-138 (1886).

- CHASE, T. N., SCHNUR, J.A., BRODY, J.A., GORDON, E.K.:
Parkinsonism dementia and amyotrophic lateral sclerosis of guam:
Effect of probenecid on monoamine catabolite levels in cerebrospinal
fluid. *Arch. Neurol.* (Chic) 25, 9-13 (1971).
- CHERIAN, K. M., BOKDAWALA, F. D., VALLYATHAN, N. V., GEORGE, J. C.:
Effect of denervation on the red and white fibres of the pectoralis
muscle of the pigeon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29, 299-309
(1966).
- CHOKROVERTY, S.: Diabetic proximal amyotrophy. *Int. Symp. of Periph.
Neuropath.* Milan, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione
permanente*, Supp. 5 (1978).
- CHOPRA, J. S., HURWITZ L. J.: Internodal length of sural nerve fibers
in chronic occlusive vascular disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*
30, 207-215 (1967).
- CHOPRA, J. S. HURWITH, L. J., MONTGOMERY, D. A.D.: The pathogenesis
of sural nerve changes in diabetes mellitus. *Brain* 92, 391-418 (1969).
- CHOU, S. M., HARTMANN, H. A.: Axonal lesions and waltzing syndrome
after IDPN administration in rats. With a concept of "axostasis".
Acta neuropath. (Berl.) 3, 428-450 (1964).
- CHOU, S. M., HARTMANN, H. A.: Electron microscopy of focal neuroaxonal
lesions produced by B-B'-iminodipropionitrile (IDPN) in rats. *Acta
neuropath.* (Berl.) 4, 590-603 (1965).
- COERS, C.: Les variations structurelles normales et pathologiques de
la jonction neuromusculaire. *Acta neurol. belg.* 55, 741-756 (1955).
- COERS, C., WOOLF, A. L.: *The Innervation of Muscle. A Biopsy Study*,
Blackwell, Oxford (1959).
- COERS, C.: Analyse critique et essai d'interprétation des anomalies
morphologiques de la jonction neuro-musculaire en pathologie humaine.
Mém. Acad. roy. Méd. Belg. 4, 71-72 (1962).
- COERS, C.: Innervation motrice terminale en pathologie humaine. Congrès
de psychiatrie et de neurologie de la langue française. LX Session,
Antwerp. 9.-14. July 1962. Paris Masson & Cie (1962).
- COERS, C., HILDEBRAND, J.: Latent neuropathy in diabetes and alcoholism.
Neurology 15, 19-37 (1965).
- COOPER, R. R.: Alterations during immobilization and regeneration of
skeletal muscle in cats. *J. Bone Jt. Surg.* 54A, 919-953 (1972).

- CORI, C., F.: In: *Enzymes: Units of Biological Structure and Function*, ed. O.H. Gaebler, Acad. Press, New York, p. 573 (1956).
- COTTER, M., HUDLICKA, O., PETTE, D., STAUDTE, H., VROBOVA, G.: Changes of capillary density and enzyme pattern in fast rabbit muscles during long-term stimulation. *J. Physiol.* 230, 34P-35P (1973).
- COULTON, L.A.: Temporal relationship between glucose 6- phosphate dehydrogenase activity and DNA-synthesis. *Histochemistry* 50, 207-215 (1977).
- CRUVEILHIER (1853): Zit. n. BONDUELLE, 1975
- DAYAN, A. D., URICH, H., GARDNER-THORPE, C.: Peripheral neuropathy and myeloma. *J. neurol. Sci.* 14, 21-35 (1971).
- DE COSTER, W., DE REUCK, J., VAN DER ELCKEN, H.: The target phenomenon in human muscle. A comparative light microscopic, histochemical and electron microscopic study. *Acta neuropath. (Berl.)* 34, 329-338 (1976).
- DEJERINE, J.: Deux cas d'atrophie musculaire progressive type Aran-Duchenne par poliomyélite chronique, suivis d'autopsie. *Compt. rend. Mém. Soc. Biol.* 16/2, 188-189 (1895).
- DELANEY, R. L., LANKFORD, H. G., SULLIVAN, J. F.: Thiamine, magnesium and plasma lactate abnormalities in alcoholic patients. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 123, 675-679 (1966).
- DENNY-BROWN, D. E.: The histological features of striped muscle in relation to its functional activity. *Proc. Roy. Soc. Lond. Series B* 104, 371 (1929).
- DENNY-BROWN, D. E.: The neurological aspects of thiamine deficiencies. *Fed. Proc.* 17 (Suppl. 2), 35-39 (1958).
- DRACHMAN, D. B., MURPHY, S. R., NIGRAM, M. P., HILLS, J. R.: Myopathic changes in chronically denervated muscles. *Arch. Neurol. (Chic.)* 16, 14-18 (1967).
- DREYFUSS, P. M.: Clinical applications of transketolase determination. *New Engl. J. Med.* 267, 596-598 (1962).
- DUBOWITZ, V., PEARSE, A. G.: A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. *Histochem.* 2, 105-117 (1960).
- DUBOWITZ, V.: Enzyme histochemistry of skeletal muscle. III. Neurogenic muscular atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29, 23-28 (1966).

- DUBOWITZ, V.: Cross-innervated mammalian skeletal muscle: histochemical, physiological and biochemical observations. *J. Physiol.* 193, 481-496 (1967).
- DUBOWITZ, V.: Develloping and diseased muscle. A histochemical study. Spastics international medical publications in association with W. Heineman's Medical Books Ltd. (1968).
- DUBOWITZ, V., BROOKE, H.M.: Muscle Biopsy: A Modern Approach. Saunders, London (1973).
- DUBOWITZ, V.: Histochemical Aspects of Muscle Disease. In: Disorders of Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- DUNCAN, C., STRAB, R., MCGARRY, P., DUNCAN, D.: Peripheral nerve biopsy as an aid to diagnosis in infantile neuroaxonal dystrophy. *Neurology (Minneap.)* 20, 1024-1032 (1970).
- DUUS, P.: Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik. Thieme, Stuttgart (1976), p. 53.
- DYCK, P.J., BEAHR, O. H., MILLER, R. S.: Peripheral nerves in hereditary neural atrophies: Number and diameters of myelinated fibers. *Proc. VI. int. Congr. EEG, clin. Neurophysiol. Vienna* (1965).
- DYCK, P. J.: Histological measurement and fine structur of biopsied sural nerve: normal and in peroneal muscular atrophy, hypertrophic neuropathy an congenital sensory neuropathy. *Proc. Mayo Clin.* 41, 742-774 (1966).
- DYCK, P. J., LAMBERT, E. H.: Numbers and diameters of nerve fibers and compound action potential of sural nerves: Controls and hereditary neuromuscular disorders. *Trans. Amer. neurol. Ass.* 91, 214-217 (1966).
- DYCK, P. J., LAMBERT, E. H.: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy.
 I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch. Neurol. (Chic.)* 18, 603-618 (1968)
 II. Neurological, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degeneration. *Arch. Neurol. (Chic.)* 18, 619-625 (1968).
- DYCK, P. J., GOMEZ, M. R.: Segmental demyelination in Dejerine-Sottas disease: light, phase-contrast and electron microscopic studies. *Proc. Mayo Clin.* 43, 280-296 (1968).
- DYCK, P. J., GURECHT, J. A., BASTROM, J. A., KARNES, W. E., DALE, A. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Proc. Mayo Clin.* 43, 81-123 (1968).

- DYCK, P. J., LAMBERT, E. H.: Dissociated sensation in amyloidosis. Arch. Neurol. (Chic.) 20, 490-507 (1969).
- DYCK, P. J.: Experimental hypertrophic neuropathy. Arch. Neurol. (Chic.) 21, 73-95 (1969).
- DYCK, P. J., ELLEFSON, R. D., LAIS, A. C., SMITH, R. C., TAYLOR, W. F., VAN DYKE, R. A.: Histologic and lipid studies of sural nerves in inherited hypertrophic neuropathy: Preliminary report of a lipid abnormality in nerve and liver in Dejerine-Sottas disease. Proc. Mayo Clin. 45, 286-327 (1970).
- DYCK, P. J., CONN, D. L., OKAZAKI, H.: Necrotizing angiopathic neuropathy. Three-dimensional morphology of fiber degeneration related to sites of occluded vessels. Proc. Mayo Clin. 47, 461 (1972).
- EAMES, R. A., LANGE, L. S.: Clinical and pathological studies of ischaemic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 215-226 (1967).
- EBASHI, S.: Calcium binding activity of vesicular relaxing factor. J. Biochem. (Tokyo) 50, 236-242 (1961).
- ECCLES, J. C., SHERRINGTON, C.: Numbers and contraction-values of individual motor-units examined in some muscles of the limb. Proc. Roy. Soc. Lond. Series B 106, 326-357 (1930).
- ECCLES, J. C., ECCLES, R. M., LUNDBERG, A.: The action potentials of the alpha motor neurons supplying fast and slow muscles. J. Physiol. (Lond.) 142, 275-291 (1958).
- ECCLES, J. C., LIBET, B., YOUNG, R. R.: The behaviour of chromatolysed neurones studied by intracellular recording. J. Physiol. (Lond.) 143, 11-40 (1958).
- EDDS, V. jr.: Collateral regeneration of residual motor axons in partially denervated muscles. J. exp. Zool. 122, 498-504 (1953).
- EDSTRÖM, L.: Histochemical changes in upper motor neuron lesions, parkinsonism and disuse. Differential effect of white and red muscle fibers. Experienta 24/9, 916-917 (1968).
- EDSTRÖM, L., KUGELBERG, G.: Histochemical composition, distribution of fibers and fatigability of single motor units. Anterior tibial muscle of the rat. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 424-433 (1968).
- EDSTRÖM, L., NYSTRÖM, B.: Histochemical types and sizes of fibers in normal muscles. Acta Neurol. Scand. 45, 257-269 (1969).

- EDSTRÖM, L. : Selective changes in sizes of red and white muscle fibers in upper motor neuron lesions and parkinsonism. *J. Neurol. Sci.* 11, 537-550 (1970).
- ENGEL, W. K.: Muscle target fibers, a newly recognized sign of denervation. *Nature*(Lond.) 191, 389 (1961).
- ENGEL, W.K. , CUNNINGHAM, G.C.: Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* (Minneap.) 13, 919-923 (1963).
- ENGEL, W. K.: Histochemistry of neuromuscular disease - significance of muscle fiber types. *Neuromuscular diseases. Proc. VIII. int. Congr. Neurology Vienna 1965*, 67-101 (1965).
- ENGEL, W. K., BROOKE, M. H., NELSON, P. G.: Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle. Illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuro-muscular diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 138, 160-185 (1966).
- ENGEL, W. K., BROOKE, M. H.: Muscle Biopsy as a Clinical Diagnostical Aid. In: *Neurologic Diagnostic Techniques*, ed. W.S. Fields, Charles C. Thomas Publ., Springfield III., (1966) p. 90-146
- ENGEL, W. K., Hogenhuis, L. A., H., COLLIS, W. J., SCHALCH, D. S., BARLOW, M. H., GOLD, G. N., DORMAN, J. D.: Metabolic Studies and Therapeutic Trials in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *Motor Neuron Diseases*, ed. F.H. Norris, L.T. Kurland, Grunt & Stratton, New York (1969), 199-208
- ENGEL, W. K.: Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types. *Arch. Neurol.* 22, 97-117 (1970).
- ENGEL, A. G., SANTA, T.: NEW development in EMG and clinical neurophysiology, ed. E. Desmedt, Karger, Basel, 196-228 (1973).
- ENGLAND, A. C., DENNY-BROWN, D.: Severe sensory changes and trophic disorders in peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth). *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) 67, 1-22 (1952).
- ERBSLÖH, F., KUNZE, K., RECKE, B., ABEL, M.: Die Myatrophische Lateralsklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1131-1141 (1968).
- ERBSLÖH, F., DIETEL, W.: Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sog. Kolagenosen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 65, 371 (1959).
- ERBSLÖH, F., ABEL, M.: Deficiency Neuropathies. In: *Handbook of Clin. Neurol.*, Vol. 8/I, North Holland Publ., Amsterdam (1970), 558-663

- ERBSLÖH, F.: Morphometry. Importance and reliability with relation to clinical aspects of neuromuscular diseases. II. internat. Symp. Dtsch. Ges. Neurol. und der neurol. Univers. Klinik Gießen, 9.4.-10.4.1973 in Gießen: Quantitative methods of investigations in the clinics of neuromuscular diseases (1973).
- ERBSLÖH, F. ZIEGLER, W. J.: Morphometry: Importance and Reliability with Relation to Clinical Aspects of Neuromuscular Diseases. In: Studies on Neuromuscular Diseases, ed. K. Kunze, E. Desmedt, Karger, Basel (1975).
- ERLANGER, J., GASSER, H. S.: Electric signs of nervous activity, Univ. of Pennsylvania Press, Philadelphia (1937).
- FAGERBERG, S. E.: Diabetic neuropathy. A clinical and histological study on the significance of vascular affections. Acta med. Scand. 164, Suppl. 345 (1959).
- FARDEAU, M.: Etude de la jonction neuro-musculaire en pathologie. Correlations anatomo-cliniques. Congrès de psychiatrie et de neurologie de la langue française. LX Session, Antwerp. 9.-14 July 1962: Paris Masson & Cie (1962).
- FARIS, A. A., REYES, M. G.: Reappraisal of alcoholic myopathy. Clinical and biopsy study on chronic alcoholics without muscle weakness or wasting. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 86-94 (1971).
- FENALLY, J., FRANK, O., BAKER, H., LEEVY, C. M.: Peripheral neuropathy of the alcoholic. I. Aetiological role of cneurin and other B-complex vitamins. Brit. med. J. 1964 II, 1290-1292.
- FENG, T. P., LU, D. X.: New lights on the phenomenon of transient hypertrophy in the denervated diaphragm of the rat. Sci. Sin. 14, 1772-1784 (1965).
- FENICHEL, G. M., ENGEL, W. K.: Histochemistry of muscle in infantile spinale muscular atrophy. Neurology 13, 1066-1069 (1963).
- FIELD, R. A., ADAMS, L. C.: Insulin response of peripheral nerve. I. Effect on glucose metabolism and permeability. Medicine (Balt.) 43, 275-279 (1964).
II. Effects of lipid metabolism. Biochem. biophys. Acta (Amst.) 106, 474-479 (1965).
- FIELD, R. A.: Altered nerve metabolism in diabetes. Diabetes 15, 696-698 (1966).

- FISHER, C. M., ADAMS, R.D.: Diphtheric polyneuritis. A pathological study. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 15, 249-268 (1956).
- FORBES, M.S., SPERLAKIS, N.: (Na^+ , K^+)-ATPase activity in tubular systems of mouse cardiac and skeletal muscles. *Z. Zellforsch.* 134, 1 (1972).
- FORSTER, J.B.: The Clinical Features of Some Miscellaneous Neuromuscular Diseases. In: Disorders of Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- FULLERTON, P.M.: Chronic peripheral neuropathy produced by lead-poisoning in guinea pigs. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 25, 214-236 (1966).
- FULLERTON, P.M., O'SULLIVAN, D.J.: Thalidomid neuropathy: A clinical, physiological and histological follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31, 543-551 (1968).
- FULLMER, H.M., LAZARUS, G., GIBSON, W.A.: Collagenotic activity of the skin associated with neuromuscular diseases including amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1966/I, 1007-1009.
- FRIEDMAN, A.P., FREEDMAN, D.: Amyotrophic lateral sclerosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* III, 1 (1950).
- GANONG, W.F.: Nervenfasertypen und deren Funktion. In: *Med. Physiologie*, Teil II: Physiologie der Nerven- und Muskelzellen. Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1971), pp. 39.
- GARCIA-BUÑUEL, L.: Increased hexokinase activity in red and white skeletal muscle after denervation. *Experientia (Basel)* 29, 53-54 (1973).
- GARDNER-MEDWIN, D., HUDGSON, P., WALTON, J.N.: Benign muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J. neurol. Sci.* 5, 121-158 (1967).
- GARLAND, H., TAVERNER, D.: Diabetic myelopathy. *Brit. med. J.* I, 1405 (1953).
- GARLAND, H.: Diabetic amyotrophy. *Brit. med. J.* 2, 1287-1290 (1955).
- GASTALDI, G., SCARLATO G., CORNELIO, F.: Selective Atrophies of Muscle Fibers. In: *Basic Research in Myology*, ed. B.A. Kakulas, *Excerpta medica*, Amsterdam (1973), pp. 63.
- GAUTHIER, G.F., PADYKULA, H.A.: Cytochemical studies of the ATPase of skeletal muscle fibers. *J. Histochem. Cytochem.* 10, 661-665 (1962).

- GERGELY, J., GOUVEA, M.A., KARIBIAN, D.: Fragmentation of myosin by chymotrypsin. *J. biol. Chem.* 212, 165-177 (1955).
- GERGELY, J.: Biochemical Aspects of Muscular Structure and Function. In: *Disorders of Voluntary Muscle*, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- GIBBS, C.J., GAJDUSEK, D.C.: Ruru- a Prototype Subacute Infection Disease of the Nervous System for the Study of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *Motor Neuron Diseases*, ed. F.H. Norris, L.T. Kurland, Grune & Stratton, New York (1969).
- GILROY, J., MEYER, J.S., BAUER, R.B., VULPE, M., GREENWOOD, D.: Clinical, biochemical and neurophysiological studies of chronic interstitial hypertrophic neuropathy. *Amer. J. Med.* 40, 369-383 (1966).
- GIROIRE, H., CHARBONNEL, A., GUYOT Mlle: A propos d'un syndrome de sclérose latérale amyotrophique par foyer cervical d'un Paget. *Rev. neurol.* 94, 689-695 (1956).
- G LIMSTEDT, G., WOHLFAHRT, G.: Electron microscopic observations of Wallerian degeneration in peripheral nerves. *Acta morph. neerl.-scand.* 3, 135-146 (1960).
- GÖMÖRI, G.: Silver impregnation of retikulum in paraffin sections. *Amer. J. path.* 13, 993-1002.
- GOODMAN, J.J.: Femoral neuropathy in relation to diabetes mellitus. *Diabetes* 3, 266-275 (1954).
- GOODWIN, B.C., SIZER, I.W.: Effects of spinal cord and substrate on acetylcholinesterase in chick embryonic skeletal muscle. *Dev. Biol.* 11, 136-153 (1965).
- GOMBAULT, A.: Contribution a l'etude anatomique de la névrite parenchymateuse subaigue et chronique. Névrite segmentaire périaxiale. *Arch. Neurol. (Paris)* 1, 177-190 (1880/81).
- GOMBAULT, A., MALLET, J.: Un cas du tabes ayant débute dans l'enfance: Autopsie. *Arch. Méd. exp.* 1, 385 (1889).
- GREENFIELD J. G., SHY, G.M., ALVORD, E.C., BERG, L.: *An Atlas of Muscle Pathology in Neuromuscular Diseases*, E. and S. Livingstone Ltd., Edinburgh & London (1957).
- GRÜTZNER, P.: Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln. *Recueil Zoologique Suisse* 1, 665 (1884).

- GUTH, L.: "TROPIC" influences of nerve on muscle. *Physiol. Rev.* 48, 645-687 (1968).
- GUTMANN, E., HANIKOVA, M., HAVEK, I., KLIPCERA, M., SYRORY, I.: The postdenervation hypertrophy of the rat diaphragm. *Physiol. bohemoslow.* 15, 508-524 (1966).
- GUTRECHT, J.A., DYCK, P.J.: Segmental demyelination in peroneal muscular atrophy: Nerve fibers teased from sural nerve biopsy specimen. *Proc. Mayo Clin.* 41, 775-777 (1966).
- HAASE, G.R., SHY, G.M.: Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy. *Brain* 83/IV, 631-637 (1960).
- HÄGGQVIST, G.: Analyse der Faserverteilung in einem Rückenmarksquerschnitt. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.* 39, 1-34 (1936).
- HÄGGQVIST, G.: Zur Kenntnis einer doppelten cerebros spinalen Innervation der Skelettmuskulatur. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.* 43, 491-508 (1938).
- HARRIS, A.J., HEINEMANN, S., SCHUBERT, D., TARAKIS, H.: Trophic interaction between cloned tissue culture lines of nerve and muscle. *Nature (Lond.)* 231, 296-301 (1971).
- HASSELVICK, C.: Neuropathological studies on myelomatosis. *Acta neurol. Scand.* 45, 85-108 (1969).
- HEDLEY-WHITE, E.T., GILLES, F.H., UZMANN, B.G.: Infantile neuroaxonal dystrophy: A disease of smooth membrane overproduction. *Lab. Invest.* 16, 664 (1967).
- HEDLEY-WHITE, E.T., GILLES, F.H., UZMANN, B.G.: Infantile neuroaxonal dystrophy. A disease characterised by altered terminal axons and synaptic endings. *Neurology (Minneap.)* 18, 891-906 (1968).
- HEENE, R.: Histologisch-histochemische Untersuchungen zur Typologie der Muskelveränderungen bei Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica (Wohlfahrt-Kugelberg-Welander). *Z. Neurol.* 198, 291-304 (1970).
- HEENE, R.: Fasertypen des Skelettmuskels. *Nervenarzt* 43, 323-326 (1972).
- HEILMEYER, M., MEYER, F., HASCHKE, R., FISCHER, E.: Control of phosphorylation activity in muscle glycogen particle. II. Activation by calcium. *J. Biol. Chem.* 245, 6649 (1970).
- HEYCK, H.G., LAUDAHN, G., LÜDERS, C.J.: Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. II. Enzymaktivitätsveränderungen im Muskel bei Dystrophia Musculorum Progressiva. *Klin. Wschr.* 41, 500-509 (1963).

- HENNEMAN, E., SOMJEN, G., CARPENTER, D.O.: Functional significance of cellsize in spinal motoneurons. *J. Neurophysiol.* 28, 560-580 (1965).
- HENSON, R.A., URICH, H.: Metabolic Neuropathies. In: Handbook of clin. Neurol., Vol. 8/II, North Holland Publ., Amsterdam (1970), pp. 1-28.
- HERMANN, M.H., HUTTENLOCHER, P.R., BENSCH, K.G.: Electron microscopic observations in infantile neuroaxonal dystrophy. Report of a cortical biopsy and review in recent literature. *Arch. Neurol. (Chic.)* 20, 19-34 (1969).
- HIRANO, A., KURLAND L.T., SAYRE G.P.: Familial amyotrophic lateral sclerosis. A subgroup characterised by posterior and spino-cerebellar involvement and hyaline inclusions in the anterior horn cells. *Arch. Neurol.* 16, 232-243 (1967).
- HIRANO, A., MALAMID, N., KURLAND, L.T., ZIMMERMAN, H.M.: A Review of the Pathological Findings in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Motor Neuron Diseases, ed. F.H. Norris, L.T. Kurland, Grune & Stratton, New York (1969).
- V. HIRSCH, T., BOELLAARD, J.W.: Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie. *Z. wiss. Mikroskop.* 64, 1 (1959).
- HIRSON C., FEINMANN E.L., WADE, H.: Diabetic neuropathy. *Brit. med. J.* I, 1403-1411 (1953).
- HOECHST, B.: Zur Pathophysiologie und Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose. *Arch. f. Psychiat.* 93, 159-181 (1931).
- HOFFMAN, H.: Local reinnervation in partially denervated muscle: A histopathological study. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* 28, 333-342 (1950).
- HOTCHKISS, R.D.A.: A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations. *Arch. Biochem.* 16, 131-141 (1948).
- HOWELL, J. Mc.C., JSHMALL, H., EWBANK, R. BLAKEMOORE, W.F.: Changes in the central nervous system of lambs following administration of sodium di-ethyl- di-thiocarbamate. *Acta neuropath. (Berl.)* 15, 197-207 (1970).
- HUGHES, J.T., BROWNELL, B.: Pathology of peroneal muscular atrophy. (Charcot-Marie-Tooth disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 35, 648-657 (1972).
- HUTCHINSON, E.C.: Ischaemic Neuropthy and Peripheral Vascular Disease. In: Handbook of clin. Neurol., Vol. 8/II, North Holland Publ., Amsterdam (1970), p. 149-153.

- JAFFE, D.M., TERRY, R.D., SPIRO, A.J.: Disuse atrophy of skeletal muscle. A morphometric study using image analyser. *J. Neurol. Sci.* 35, 189-200 (1978).
- JAKOBSEN, J.: Morphometry of peripheral nerves in streptozotocin diabetic rats. *Int. Symp. of Periph. Neuropath.* Milan, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione permanente*, Supp. 5 (1978).
- JANZEN, R.: Diagnose der Polyneuropathien. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1192 (1966).
- JELLINGER, K.: (Neuro) axonal Dystrophy. Natural History and Related Disorders. In: *Progress in Neuropathology*, ed. H.M. Zimmermann, Vol. II, Grune & Stratton, New York (1973).
- JENNEKENS, F.G., TAULINSON, B.E., WALTON, J.N.: Data on the distribution of fiber types in five human limb muscles. An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* 14, 245-257 (1971).
- JERUSALEM, F.: Muskelerkrankungen. *Klinik-Therapie-Pathologie*. Thieme, Stuttgart (1979).
- JIRMANOVÁ, I., ZELENÁ, J.: Effect of denervation and tenotomy on slow and fast muscles of the chicken. *Z. Zellforsch.* 106, 333-347 (1970).
- JOFFROY, A.: De la névrite parenchymateuse spontanée, généralisée ou partielle. *Arch. physiol.* 179, (1879).
- JOHNSON, M.H., POLGAR, J., WEIGHTMAN, D., APPLETON, D.: Data on the Distribution of fiber types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* 18, 111-129 (1973).
- JUVARRA, G., GEMIGUANI, F., MARBINI, A., GOVONI, E., MAUGANELLI, P.: Peripheral neuropathy in a case of systemic lupus erythematosus. *Int. Symp. of Periph. Neuropath.* Milan, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione permanente*, Supp. 5 (1978).
- KAHLKE, W.: Refsum-Syndrom. Lipoidchemische Untersuchungen bei 9 Fällen. *Klin. Wschr.* 42, 1011-1016 (1964).
- KAMOSHITA, S., NEUSTEIN, H.B., AGUILAR, M.J.: Infantile neuroaxonal dystrophy with neonatal onset. Neuropathological and electron microscopical observations. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 27, 300-323 (1968).
- KARLSTRÖM, I., WOHLFAHRT, G.: Klinische und histopathologische Studien der infantilen spinalen Muskelatrophie. *Acta psychiat. et neurol.* 14, 453-488 (1939).

- KARPATI, G., ENGEL, W.K.: Histochemical investigation of fiber type ratios with the myofibrillar ATPase reaction in normal and denervated skeletal muscle of the guinea pig. *Am J. Anat.* 122, 145-156 (1968).
- KARPATI, G., ENGEL, W.K.: Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervating, peripheral nerve section, and skeletal fixation. *Neurology (Minneap.)* 18, 681-692 (1968).
- KARPATI, G., CARPENTER, S., EISEN, A.A.: Experimental core-like lesions and nemaline rods. *Arch. Neurol. (Chic.)* 27, 237-251 (1972).
- KENNEDY, W.R., ALTER, M., SUNG, J.H.: Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait. *Neurology (Minneap.)* 18, 671 (1968).
- KIELLEY, W.W., MEYERHOF, O.: Studies on adenosine triphosphatase of muscle. II. A new magnesium-activated adenosine triphosphatase. *J. Biol. Chem.* 176, 591-603 (1948).
- KIELLEY, W.W., MEYERHOF, O.: Studies on adenosine triphosphatase of muscle. III. The lipoprotein nature of magnesium-activated adenosine triphosphatase. *J. Biol. Chem.* 183, 391-392 (1950).
- KISS, F., v. MIHALIK, P.: Über die Zusammensetzung der peripherischen Nerven und den Zusammenhang zwischen Morphologie und Funktion der peripherischen Nervenfasern. *Ztschr. f. d. ges. Anat. (Abt. 1)* 88, 112-151 (1928).
- KISSEL, P.: Syndrome de sclérose latérale amyotrophique avec paralysie labio-glosso-laryngée par arachnoidite cervicale post-traumatique. Vérification opératoire. *Rev. neurol.* 80, 771-773 (1948).
- KLEINE, T.O., HEENE, R.: Fiber types and Enzyme Activities in Human Skeletal Muscles. In: *Basic Research in Myology*, ed. B.A. Kakulas, Excerpta Medica, Amsterdam (1973), pp 59.
- KLENK, E., KAHLKE, W.: Über das Vorkommen von 3,7,11,15,-Tetramethylhexadecansäure (Phytansäure) in den Cholesterinestern und anderen Lipidfraktionen der Organe bei einem Krankheitsfall unbekannter Genese (Verdacht auf Heredopathia atactica polyneuritiformis - Refsum Syndrom.). Hoope-Seylers *Z. physiol. Chem.* 333, 133-139 (1963).
- KÖLLIKER, A.: Einige Bemerkungen über die Endigungen der Hautnerven und den Bau der Muskeln. *Z. wiss. Zool.* 8, 311-325 (1857).
- KOEPPEN, A., MESSMORE, H., STEHBNER, W.: Interstitial hypertrophic neuropathy. Biochemical study of the peripheral nervous system. *Arch. Neurol. (Chic.)* 24, 340-354 (1971).

- KORR, I.M., WILKINSON, P.N., CHORNOCK, F.W.: Axonal delivery of neuroplasmic components to muscle cells. *Science* 155, 342-45 (1967).
- KOZAK, G.P., YOO, J., GANZ, K.: Diabetic neuropathies. *Am.Fam.Phys.* 15, Vol. 4, 112-122 (1977).
- KRÜCKE, W.: Erkrankungen der peripheren Nerven. In: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. XIII/5, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955), p. 1-248
- KRÜCKE, W.: Histopathologie der Polyneuritis und Polyneuropathie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 180, 1-39 (1959).
- KRÜCKE, W.: Das morphologische Bild der Erkrankung peripherer Nerven. *Regensb. Jb. ärztl. Fortbild.* 10, 1-11 (1962).
- KRÜCKE, W.: Zur pathologischen Anatomie der Paramyloidose. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl.* 2, 74-93 (1963).
- KRÜGER, P.: Über einen möglichen Zusammenhang zwischen Struktur, Funktion und chemischer Beschaffenheit der Muskeln. *Biol. Zbl.* 49, 616-622 (1929).
- KRÜGER, P., GÜNTHER, P.G.: Über den Zusammenhang zwischen funktionellem Verhalten und strukturellem Aufbau des innervierten und denervierten Säugermuskels. *Z. Biol.* 109, 41 (1956).
- KRÜGER, P., GÜNTHER, P.G.: Das sarkoplasmatische Retikulum in der quergestreiften Muskulatur der Wirbeltiere und des Menschen. *Acta Anat.* 28, 135-142 (1956).
- KÜHNE, W.: Über den Farbstoff der Muskeln. *Virchows Arch. Path. Anat.* 33, 79 (1865).
- KUGELBERG, E., WELANDER, M.: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 75, 500 ff. (1956).
- KUGELBERG, E., EDSTRÖM, L.: Differential histochemical effects of muscle contractions, of phosphorylase and glycogen in various types of fibers: relation to fatigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31, 415-423 (1968).
- KUNO, H., LLINAS, R.: Enhancement of synaptic transmission by dendritic potentials in chromatolyzed motor neurones of the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 210, 807-821 (1970).
- KURÉ, K.: Die vierfache Muskelinnervation. Urban & Schwarzenberg, Berlin (1931).

- LAMBERT, E.H.: Electromyography in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In: Motor Neuron Diseases, ed. F.H. Norris. L.T. Kurland, Grune & Stratton, New York (1969), p. 135.
- LAMPERT, P.W., BLUMBERG, J.M., PENTSCHEW, A.: An electron microscopic study of dystrophic axons in the gracile and cuneate nuclei of vitamin E-deficient rats. J. Neuropath. exp. Neurol. 23, 60-77 (1964).
- LAMPERT, P.W., PENTSCHEW, A.: An electron microscopic study of spheroid and convoluted bodies in dystrophic terminal axons. Acta neuropath. (Berl.) 4, 158-168 (1964).
- LAMPERT, P.W., GRESSMAN, M.: Axonal regeneration in the dorsal column of the spinal cord of adult rat. Lab. Invest. 13, 825-839 (1964).
- LANGOHR, H.D., LANGOHR, U., DIETERICH, K., JAZIK, H.H., MAYER, K.: Repräsentative Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels im normalen und denervierten M. biceps brachii, M. deltoideus, und M. tibialis anterior des Menschen. J. Neurol. 209, 255-270 (1975).
- LAUDAHN, G., HEYCK, H.: Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. I. Enzymmuster und intrazelluläre Verteilung von Enzymen in gesunden menschlichen Skelettmuskel. Klin. Wschr. 41, 493-500 (1963).
- LAWYER jr., T., NETSKY, M.G.: Amyotrophic lateral sclerosis (a clinico-anatomic study of 53 cases). Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 69, 171-192 (1953).
- LEE, J. CH.: Electron microscopy of Wallerian degeneration. J. comp. Neurol. 120, 65-80 (1963).
- LEEVEY, D.M., BAKER, H.: Vitamins and alcoholism. Amer. J. clin. Nutr. 21, 1325-1328 (1968).
- LEYDEN, E.v.: Über Poliomyelitis und Neuritis. Z. klin. Med. (1880)
- LEYDEN, E.v.: Die Entzündungen der peripheren Nerven (Polyneuritis, Neuritis multiplex), deren Pathologie und Behandlung. Dtsch. Militärärztl. Z. 17, 49-54 (1888).
- LEYDEN, E. v.: Die Entzündung der peripherischen Nerven. (Polyneuritis-multiple Neuritis). Mittler u. Sohn, Berlin (1888).
- LIVERSEDGE, L.A., CAMPBELL, M.J.: Motor Neuron Diseases. In: Disorders on Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974), pp. 798.

- LOCKE, S., LAWRENCE, D.G., LEGG, M.A.: Diabetic amyotrophy. *Amer. J. Med.* 34, 775-780 (1963).
- LOURIE, M., KING, R.B.: Sensory and neurohistological correlates of cutaneous hyperpathia. *Arch. Neurol. (Chic.)* 14, 313-320 (1966).
- LOW, P.H., MCLEOD, J.G., PRINEAS, J.W.: Hypertrophic Charcot-Marie-Tooth disease. Light and electron microscope studies of the sural nerve. *J. Neurol. Sci.* 35, 93-115 (1978).
- MACLENNAN, D.H.: Purification and properties of an adenosinetriphosphatase from sarcoplasmatic reticulum. *J. Biol. Chem.* 245, 4508-4512 (1970).
- MAIER, A., ELDRED, E., EDGERTON, V.R.: The effects on spindles of muscle atrophy and hypertrophy. *Exp. Neurol.* 37, 100-123 (1972).
- MAMOLI, B., WESSELY, P., KOGELNIK, H.D.: Electromyographical investigations in nitroimidazole-polyneuropathy. *Int. Symp. Periph. Neuropath. Milan, June 26-28: Ricerca Scientifica ed educazione permanente*, Suppl. 5 (1978).
- MARGRETH, A., NOVELLE, ALLOISI: Unbalanced synthesis of contractile and sarcoplasmatic proteins in denervated frog muscle. *Exp. Cell. Res.* 41, 466-469 (1969).
- MARGRETH, A., SALVIATI, G., DIMAURO, S., TURATI, G.: Early biochemical consequences of denervation in fast and slow skeletal muscles and their relationship to neural control over muscle differentiation. *Biochem. J.* 126, 1099-1110 (1972).
- MARIE, P.: Existe-t-il une atrophie musculaire progressive Aran-Duchenne? *Rev. neurol.* 5 (1897).
- MARTIN, M.M.: Diabetic neuropathy. A clinical study of 150 cases. *Brain* 76, 594-600 (1953).
- MARTOMOSI, A.: The protein composition of sarcoplasmatic reticulum membranes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 36, 1039-1045 (1969).
- MASTAGLIA, F.C., WALTON, J.N.: An electron microscopic study of skeletal muscle from cases of the Kugelberg-Welander syndrome. *Acta neuropath. (Berl.)* 17, 201-209 (1970).
- MAWDSLEY, C., MAYER, R.F.: Nerve conduction in alcoholic neuropathy. *Brain* 88, 335-339 (1965).
- MAX, S.R., MAYER, R., VOGELSANG, L.: Lysosomes and disuse atrophy of skeletal muscle. *Arch. Biochem.* 146, 227-232 (1971).

- MAX, S.R.: Disuse atrophy of skeletal muscle: loss of functional activity of mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46, 1394-1398 (1972).
- MAX, S.R.: Muscular atrophy: activation of mitochondrial ATPase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 52, 1278-1284 (1973).
- MAYER, R.F.: Nerve conduction studies in man. *Neurology (Minneapolis)* 13, 1021-1031 (1963).
- MCLEOD, J.G.: An electrophysiological and pathological study of peripheral nerves in Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Sci.* 12, 333-349 (1971).
- MCMINN, R., VROBOVA, B.: Morphological changes in red and pale muscles following tenotomy. *Natur* 195, 509-519 (1962).
- MCPHEDRAN, A.M., WUERKER, R.B., HENNEMAN, E.: Properties of motor units in homogenous red muscle (soleus) of the cat. *J. Neurophysiol.* 28, 71-84 (1965).
- MEIJER, A.E.F.H., ELIAS, E.A., VLOEDMAN, A.H.T.: The value of enzyme histochemical techniques in the classification of fiber types of human skeletal muscle. 3. Human skeletal muscles with inherited or acquired disease of the neuromuscular system. *Histochem.* 53, 97-105 (1977).
- MELZAK, R., WALL, P.D.: Pain mechanism: A new theory. A gate control system modulate sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science* 150, 971-979 (1965).
- MILEDI, R.: Formation of extra nerve muscle junctions in innervated skeletal muscle. *Nature (London)* 199, 1191-1192 (1963).
- MILEDI, R., SLATER, C.R.: Electron microscopic structure of denervated skeletal muscle. *Proc. Roy. Soc. Lond. B* 174, 253-262 (1969).
- MITTELBACH, F.: Die Begleitmyopathie bei neurogenen Prozessen. Springer, Heidelberg (1966).
- MOORE, M.J., REBEIZ, J.J., HOLDEN, M., ADAMS, R.D.: Biometric analysis of normal skeletal muscle. *Acta neuropath. (Berlin)* 19, 51-71 (1971).
- MULDER, P.W., LAMBERT, E.H., SPRAGUE, R.G.: The neuropathies associated with diabetes mellitus. *Neurology (Minneapolis)* 11, 275-282 (1961).

- MUMENTHALER, M.: Myopathy in Neuropathy. In: Muscle Diseases. Proc. of an internat. Congr., ed. J.N. Walton, N. Canal, G. Scarlato, Excerpta Medica, Amsterdam (1970), p. 585-598.
- MUMENTHALER, M., SCHLIACK, H.: Läsionen peripherer Nerven. Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart (1965).
- NACHLAS, M.M., WALKER, D.G., SELIGMAN, A.M.: Histochemical method for the demonstration of DPN-diaphorase. J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 28 u. 169 (1958).
- NACHMIAS, V.T., PADYKULA, H.A.: A histochemical study of normal and denervated red and white muscles in the rat. J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 47-53 (1958).
- NATHANIEL, E.J.H., PEASE, D.C.: Degenerative changes in dorsal roots during Wallerian degeneration. J. Ultrastruct. Res. 9, 511-532 (1963).
- NEEDHAM, D.M.: Red and white muscle. Physiol. Rev. 6, 1 (1926).
- NONNE, M.: Klinische und anatomische Untersuchungen eines Falles von Poliomyelitis anterior chronica. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1, 136-164 (1891).
- OCHOA, J.: Isoniacid neuropathy in man: Quantitative electron microscope study. Brain 93, 831-850 (1970).
- OCHOA, J.: Electron microscope observations of unmyelinated fibers in normal and pathological human nerves. C.R. VI. Congr. Intern. Neuropath., Paris 1970, 589-610.
- OCHS, S., CHAN, S.Y., ICBAL, Z., WORTH, R., YERSHILD, R.: The role of Ca^{++} in axoplasmatic transport in mammalian nerve fibers. Int. Symp. Periph. Neuropath. Milan, June 26-28: Ricerca scientifica ed educazione permanente, Suppl.5 (1978).
- O'DALY, J.A., IMAEDA, T.: Electron microscopic study of Wallerian degeneration in cutaneous nerves caused by mechanical injury. Labo. Invest. 17, 744-766 (1967).
- OPPENHEIM, H.: Über die Poliomyelitis anterior chronica. Arch. Psychiat. 19, 381-400 (1888).
- OPPENHEIM, H.: Die multiple Neuritis (Polyneuritis). In: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 6. Aufl., Karger, Berlin (1913), p. 667-719.
- O'SULLIVAN, J.J., SWALLOW, M.: The fiber size and the content of the radial and sural nerves. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 464-470 (1968).

- OZAWA, E., HOSOI, K., EBASHI, S.: Reversible stimulation of muscle phosphorylase-b-kinase by low concentrations of calcium ions. *J. Biochem.* 61, 431-444 (1967).
- PADYKULA, H.A., HERMAN, E.: The specificity of the histochemical method for adenosine-triphosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* 3, 170-183 (1955).
- PADYKULA, H.A., GAUTHIER, G.F.: Morphological and Cytochemical Characteristics of Fiber Types in Normal Mamillian Skeletal Muscle. In: *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders*, ed. A.T. Milhorat, Excerpta Med. Found., New York (1967).
- PANAYOTOPOULOS, C.P., LAGOS, G., NASTAS, P.A., SCARPALEZOS S.: Motor (M-response and F-wave) and Ia sensory (afferent fibers of H-reflexes) conduction of the tibial nerve in control subjects and patients with chronic renal failure. *Int. Symp. Periph. Neuropath.* Milan, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione permanente*, Suppl. 5 (1978).
- PATEL, A.M., RUZZAK, Z., DASTUR, D.: Disuse atrophy of skeletal muscles. *Arch. Neurol. (Chic.)* 20, 413-421 (1969).
- PEARSE, A.G.E.: *Histochemistry Theoretical and Applied*. Vol. 1 and 2 Churchill Ltd., London (1968/1972).
- PEKELHARING, C.H., WINKLER, C.: *Beri-Beri. Researches Concerning the Nature and Cause and the Means of its Arrest*. Young C. Pentland, Edinburgh & London (1893).
- PENA, C.E.: Virus like particles in amyotrophic lateral sclerosis: electron microscopical study of one case. *Ann. Neurol.* 1, 290-297 (1977).
- PERKOFF, G.T., HARDY, P., VELEZ-GARCIA, E.: Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *New Engl. J. Med.* 274, 1277-1281 (1966).
- PERRY, S.V., GREY, T.C.: A study on the effects of substrate concentration and certain relaxing factors on magnesium-activated myofibrillar adenosine triphosphatase. *Biochem. J.* 64, 184-189 (1956).
- PETER, J.B., BARNARD, R., J., EDGERTON, V.R., GILLESPIE, C.A., STEMPEL, K.E.: Metabolic profiles of the three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochem.* 11, 2627-2633 (1972).
- PETER, J.B.: *Skeletal Muscle: Diversity and Mutability of its Microscopic, Biochemical, and Physiologic Properties*. In: *The Striated Muscle*, ed C. Pearson, Williams-Wilkins Co. (1973), p. 1-18.

- PICKART, M.: Quantitative histochemisch-myometrische Untersuchungen zum Verhalten der beiden Muskelfasertypen im normalen menschlichen Skelettmuskel sowie bei neurogenen Atrophien. Inaug. Diss., München (1970).
- PLEASURE, D.E., MISHLER, K., ENGEL, W.K.: Axonal transport of proteins in experimental neuropathies. *Science* 166, 524-525 (1969).
- PONGRATZ, D., MITTELBACH, F., BRÜCK, H.-J.: Über die Einsatzmöglichkeit des LEITZ-CLASSIMAT in der Myometrie. *Leitz Mitt.f.Wiss.u.Technik V*, 150-152 (1971).
- PONGRATZ, D.: Differentialdiagnose der Erkrankungen der Skelettmuskulatur an Hand von Muskelbiopsien. Enzymhistochemische und histometrische Untersuchungen zur besonderen Vulnerabilität der Typ II-Faser. Thieme, Stuttgart (1976).
- PONGRATZ, D., KOPPENWALDNER, Ch.: Histochemical and myometric investigations of the morphological differential diagnosis between polymyositis and dystrophic myopathies. *Excerpta Medica*, Amsterdam ICS Nr. 427 (1977).
- PREWITT, M.A., SALAWSKY, B.: Enzymic and histochemical changes in fast and slow muscles after cross-innervation. *Am J. Physiol.* 218, 69 (1970).
- PRINEAS, J.W.: The pathogenesis of dying-back polyneuropathies Part I. An ultrastructural study of experimental tri-ortho-cresyl-phosphate intoxication in the cat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 28, 571-577 (1969).
- Part. II. An ultrastructural study of experimental acrylamid intoxication in the cat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 28, 598-621 (1969).
- PRINEAS, J.W.: Peripheral nerve changes in thiamine-deficient rat. *Arch. Neurol. (Chic.)* 23, 541-548 (1970).
- PRINEAS, W.: Demyelination and remyelination in recurrent polyneuropathy. *Acta neuropath. (Berl.)* 18, 34-57 (1971).
- PUECH, P., GROSSOIRD, A., BRUN, M., DENIS, J.P.: Tableau clinique de sclérose latérale amyotrophique. Arachnoidite cervicale en virole à l'intervention. *Rev. neurol.* 79, 358-359 (1947).
- RAFF, M.G., SANGALANG, V., ASHBURY, A.K.: Ischaemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch. Neurol. (Chic.)* 18, 487-499 (1968).
- RAFF, M.G., ASHBURY, A.K.: Ischaemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 279, 17-22 (1968).

- RANVIER, L.: Propriétés et structures différentes des muscles rouges et des muscles blancs chez les lapins et chez les raies. C.R. Acad. Sci. (Paris) 77, 1030-1034 (1873).
- RANVIER, L.: Leçons d'anatomie générale sur les systèmes musculaires. De la Haye, Paris (1880).
- REMAK, E., FLATEAU, F.: Neuritis und Polyneuritis. Spez. Pathol. Ther. 9/3, 1-703 (1900).
- RENIERS, H., MARTIN, L., JORIS, C.: Histochemical and quantitative analysis of muscle biopsies. J. Neurol. Sci. 10, 349-367 (1970).
- RESNICK, J.S., ENGEL, W.K.: Target fibers-structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscle disease and fiber types. In: Milhorat, A.T. (ed.), Exploratory Concepts in muscular dystrophy and related disorders. New York, Excerpta Medica Foundation, 255-266 (1967).
- RIFENBERICK, D.H., GAMBLE, J.G., MAX, S.R.: Response of mitochondrial enzymes to decreased muscular activity. Amer. J. Physiol. 225, 1295-1299 (1973).
- RIFENBERICK, D.H., MAX, S.R.: Substrate utilization by disused rat skeletal muscle. Amer. J. Physiol. 226, 295-297 (1974).
- ROMANUL, F.C.A.: Enzymes in muscle: I. Histochemical studies of enzymes in muscle fibers. Arch. Neurol. (Chic.) 11, 335-368 (1964).
- ROMANUL, F.C.A., HOGAN, E.W.: Enzymatic changes in denervated muscle. I. Histochemical studies. Arch. Neurol. (Chic.) 13, 263-275 (1965).
- ROMANUL, F.C.A., VAN DER MEULEN, J.P.: Slow and fast muscles after cross-innervation. Enzymatic and physiological changes. Arch. Neurol. (Chic.) 17, 387-401 (1967).
- ROSSOUW, J.E., KEETON, R.G., HENLETT, R.H.: Chronical proximal muscular weakness in alcoholics. S.Afr. med. J. 50, 2095-2098 (1976).
- ROUQUES, L., PAVID, M., SOR, S.: Hernie discale cervicale rappelant la sclérose latérale amyotrophique avec signes aberrantes. Rev. neurol. 85, 380-382 (1951).
- SALMONS, S., VRBOVA, G.: The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. J. Physiol. 21, 535-549 (1969).
- SARNAT, H.B., PORTNOY, J.M., CHY, D.Y.K.: Effect of denervation and tenotomy on the gastrocnemius muscle in the frog: A histological and histochemical study. The Anat. Rec. 187, No. 3 335-346 (1977).

- SCHEID, W.: Die polyneuritischen Erkrankungen. In: Lehrbuch der Neurologie. Thieme, Stuttgart (1963), p. 615-641.
- SCHIAFFINO, S. HANZLIKOVA, V.: On the mechanism of compensatory hypertrophy in skeletal muscle. *Experienta* (Basel) 26, 152 (1970).
- SCHLAEPFER, W.W.: Vincristine induced axonal alterations in rat peripheral nerve. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 30, 488-505 (1971).
- SCHMALBRUCH, H.: Die quergestreiften Muskelfasern des Menschen. *Erg. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* 43, 1970, Springer-Verlag.
- SCHMALBRUCH, H.: Nekrose und Regeneration und ihre histopathologischen Korrelate bei Muskelerkrankungen. 23. Jahrestg. Dtsch. Ges. Neuropath. u. Neuroanat. 23-25 Nov. 1978, Abstr.
- SCHOCHET, S.S., LAMPERT, P.W., EARLE, K.M.: Neuronal changes induced by intrathecal vincristine sulfate. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 27, 645-658 (1968).
- SCHWARTZMANN, R.J., DIMANESCU, M.D.: Supra segmental influence on muscle fiber type in the rhesus monkey. *Neurology* (Minneap.) 24, 397-398 (1974).
- SEIL, F.J., LAMPERT, P.W.: Neurofibrillary tangles induced by vincristine and vinblastine sulfate in central and peripheral neurons in vitro. *Exp. Neurol.* 21, 219-230 (1960).
- SEILER, N., SCHRÖDER, J.M.: Beziehungen zwischen Polyaminen und Nucleinsäuren.
II. Biochemische und feinstrukturelle Untersuchungen am peripheren Nerven während der Waller'schen Degeneration. *Brain Res.* 22, 81-103 (1970).
- SEITELBERGER, F.: Zur Morphologie und Histochemie der degenerativen Axonveränderungen im ZNS. *Acta med. Belg.*, 3. Int. Congr. Neuropath. Brüssel 1957, 127-147.
- SHAFIQ, S.A., GORYCKI, M., GOLDSTONE, L., MILHORAT, A.T.: Fine structure of fiber types in normal human muscle. *Anat. Rec.* 156, 283 (1966).
- SHAFIQ, S.A., MILHORAT, A.T., GORYCKI, M.: Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy. *Neurology* (Minneap.) 17, 934-948 (1967).
- SHAFIQ, S.A., MILHORAT, A.T., GORYCKI, M.: Giant mitochondria in human muscle with inclusions. *Arch. Neurol.* (Chic.) 17, 666-668 (1967).

- SHAFIQ, S.A., GORYCKI, M.A., ASIEDU, S.A., MILHORAT, A.T.: Tenotomy. Effects on the fine structure of the soleus in the rat. Arch. Neurol. 20, 625-633 (1969).
- SHAHANI, B., DAVIES-JONES, G.A.B., RUSSELL, W.R.: Motor neuron disease: Further evidence for an abnormality of nerve metabolism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 185-191 (1971).
- SHELANSKI, M.L., WISNIEWSKI, H.: Neurofibrillary degeneration. Induced by vincristine therapy. Arch. Neurol. (Chic.) 20, 199-206 (1969).
- SLUGA, E.: Polyneuropathien. Typen und Differenzierung. Ergebnisse biptischer Untersuchungen. Springer, Berlin (1974).
- SOLA, O.M., MARTIN, A.W.: Denervation hypertrophy and atrophy of the hemidiaphragm of the rat. Amer. J. Physiol. 172, 324-326 (1953).
- SOLA, O.M., CHRISTENSEN, D.L., KHAN, M.A., KAKULAS, B.A., MARTIN, A.W.: Post-denervation Muscle Hypertrophy: A Review with Evaluation. In: Clinical Studies in Myology, ed. B.A. Kakulas, Excerpta Medica, Amsterdam (1973), p. 310-315.
- SPALKE, G.: Die Biopsie des N. suralis in der neurologischen Diagnostik. Dtsch. Ärztebl. 6, 357-363 (1977).
- SRÉTER, F.A., GERGELY, J.: Comparative studies of Mg^{++} activated ATPase activity and Ca^{++} uptake of fractions of white and red muscle homogenates. Biochem. Biophys. Res. Commun. 16, 438-448 (1964).
- SRÉTER, F.A., SEIDEL, J.C., GERGELY, J.: Studies on myosin from red and white skeletal muscle of the rabbit. I. Adenosine triphosphate activity. J. Biol. Chem. 241, 5772-5775 (1966).
- SRÉTER, F.A., ROMANUL, F.C.A., SALMONS, S., GERGELY, J.: Changes in myosin and in energy metabolism on chronic stimulation of white muscles of the rabbit. Fed. Proc. 32, 800-812 (1973).
- STEIN, J.M., PADYKULA, H.A.: Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of the rat. Amer. J. Anat. 110, 103-123 (1962).
- STEWART, D.M., SOLA, O.M., MARTIN, A.W.: Hypertrophy as a response to denervation in skeletal muscle. Z. vergl. Physiol. 76, 146-167 (1972).
- STILLWILL, E.W., SAHGAL, V.: Histochemical and morphologic changes in skeletal muscle following cervical cord injury: A study of upper and lower motor neuron lesions. Arch. phys. med. rehabil. 58, 201-206 (1977).
- STOERTEBECKER, P., NORDSTROEM, G., PAP DE PESTÉNY, M., SEEMAN, T., BJOEKERND, S.: Vascular and metabolic studies of amyotrophic lateral sclerosis. I. Angiopathy in biopsy specimens of peripheral arteries. Neurology (Minneapolis) 20, 1157-1160 (1970).

- STOLTENBURG-DIDINGER, C., ALTENKIRCH, H., WAGNER, H.M.: Giant axonal swellings in methyl-ethyl-ketone (MEK)-induced hydrocarbon-poly-neuropathies. A bioptic and experimental study. Int. Symp. Periph. Neuropath. Milan, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione permanente*, Supp. 5 (1978).
- STONNINGTON, H. H., ENGEL, A.G.: Normal and denervated muscle. A morphometric study of fine structure. *Neurology (Minneap.)* 23, 714-724 (1973).
- SUCHENWIRTH, R., BUNDSCHU, H.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen.
I. Methoden und Ergebnisse bei Normalpersonen. *Klin. Wschr.* 48, 1096-1101 (1970).
- SUCHENWIRTH, R., D'AVIS, W., BUNDSCHU, H.D.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen.
IV. Inaktivitätsatrophie. *Klin. Wschr.* 50, 199-204 (1972).
- SULEMENA, C.A., SUCHENWIRTH, R.: Topische Unterschiede in der enzym-histologischen Zusammensetzung der Skelettmuskulatur. *J. neurol. Sci.* 16, 433-444 (1972).
- SWANK, R.L.: Avian thiamine deficiency. A correlation of pathological and clinical behaviour. *J. exp. Med.* 71, 683-685 (1940).
- SZENT-GYÖRGYI, A.: Studies on muscle. *Acta physiol. Scand.* 9, Supp. 25 (1945).
- TAYLOR, S.R., RÜDEL, R.: Striated muscle fibers: Inactivation of contraction induced by shortening. *Science* 167, 882-884 (1970).
- TERRY, R.D., HARKIN, J.C.: Wallerian degeneration and regeneration in peripheral nerve. In: *Progr. Neurobiol.* IV, Hoeber, New York (1955), p. 303-320.
- TERRY, R.D., WISNIEWSKI, H.: The ultrastructure of the neurofibrillary tangle and senile plaque. In: *Alzheimer's disease and related conditions*. A Ciba Found. Symp. Churchill, London p. 145-165 (1970).
- THOMAS, P.K., LASCELLES, R.G.: Schwann cell abnormalities in diabetic neuropathy. *Lancet* 1965/I, 1355-1357
- THOMAS, P.K., LASCELLES, R.G.: The pathology of diabetic neuropathy. *Quart. J. Med.* 35, 489-509 (1966).
- THOMAS, P.K., LASCELLES, R.G.: Changes due to age in internodal length in the sural nerve in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29, 40-44 (1966).

- THOMAS, P.K., LASCELLES, R.G.: Hypertrophic neuropathy. *Quart. J. Med.* 36, 223-237 (1967).
- THOMAS, P.K., LASCELLES, R.G., HALLPIKE, J.F., HEWER, D.L.: Recurrent and chronic relapsing Guillain-Barré polyneuritis. *Brain* 92, 589-606 (1969).
- THOMAS, P.K., KING, R.H.M.: Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. *Brain* 97, 395-406 (1974).
- THOMAS, P.K.: Metabolic neuropathies. *Int. Congr. Neurol. Montreal Excerpta medica*, Amsterdam (1978).
- TOGA, M., BERARD-BADIER, M., GAMBARELLI-DUBOIS, D.: La dystrophie neuroaxonale infantile ou maladie de Seitelberger. Etude clinique, histologique et ultrastructurale de deux observations. *Acta neuropath. (Berl.)* 15, 327-350 (1970).
- TOMONAGA, M.: Histochemical and ultrastructural changes in senile human skeletal muscle. *J. Am. Geriatrics Soc. Vol. XXV/3*, 125-131 (1977).
- TOMANEK, R.T., LUND, D.: Degeneration of different types of skeletal muscle fibers. II. Immobilization. *J. Anat. (Lond.)* 118, 531-541 (1974).
- TOMASCUA, P.A., KATER, R.M.H., IBER, F.L.: Impairment of thiamine resorption in alcoholism. *Amer. J. clin. Nutr.* 21, 1340-1344 (1968).
- TOOTH, H.H.: The peroneal type of progressive muscular atrophy. *Thesis, Cambridge* (1886), p. 1-43.
- TOSI, C., JERUSALEM, F.: Selektive Muskelfaseranomalien bei neuro-muskulären Erkrankungen. Eine Analyse von 124 konsekutiven histochemisch bearbeiteten Biopsien. *J. Neurol.* 214, 13-34 (1976).
- TURNER, L.V., MANCHESTER, K.L.: Effects of denervation on the glycogen content and the activities of enzymes of glucose and glycogen metabolism in rat diaphragm muscle. *Biochem. J.* 128, 789-801 (1972).
- TURNER, L.V., MANCHESTER, K.L.: Effects of denervation on the activities of some tricarboxylic acid-cycle-associated dehydrogenases and adenine-metabolizing enzymes in rat diaphragm muscle. *Biochem. J.* 128, 803-809 (1972).

- TRY, K., STOKKE, O., ELDERJAHN, L.: Two new cases of hereditary atactica polyneuritiformis (Refsums' disease) demonstrating phytanic acid accumulation. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 17, Suppl. 86, 84 (1965).
- ULE, G.: Zur Ultrastruktur der Ghost-Cells beim experimentellen Neurolathyrismus der Ratte. *Z. Zellforsch.* 56, 130-142 (1962).
- VAN BOGAERT, L., CANAL, M., GUZZI, G.C.: Pour une amyotrophie spinale (ou poliomyélite chronique pure). Etude d'une observation évoluée pendant 18 ans. *Sist. nerv.* 6, 451-466 (1963).
- VASILESCU, C., FLORESCU, A.: Dying-back process in carbon disulphide polyneuropathy. *Int. Symp. Periph. Neuropath. Milan*, June 26-28: *Ricerca scientifica ed educazione permanente*, Supp. 5 (1978).
- VEITH, G.: Untersuchungen über die Histologie der Polyneuritis diphtherica. *Beitr. path. Anat.* 110, 567-606 (1949).
- VIAL, J.D.: The early changes in the axoplasm during Wallerian degeneration. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 4, 551-555 (1958).
- VICTOR, H., BANKER, B., ADAMS, R.: The neuropathy of multiple myeloma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 21, 73-88 (1958).
- VRBOVA, G.: Factors determining the speed of contraction of striated muscle. *J. physiol.* 185, 17-18 (1966).
- WAKSMAN, B.H., ADAMS, R.D., MANSMANN, H.C.: Experimental study of diphtheric polyneuritis in the rabbit and guinea pig. *J. exp. Med.* 105, 591-615 (1957).
- WALL, P.D.: Presynaptic control of impulses at the first central synapse in the cutaneous pathway. *Progr. Brain Res.* 12, 92-118 (1964).
- WALLER, A.: Experiments on the sections of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibers. *Philos. Trans. Roy. Soc. (Lond.)* 140, 423-429 (1850).
- WALLER, A.: Sur la reproduction des nerfs et sur la structure et les fonctions des ganglions spinaux. *Arch. Anat. Physiol. wiss. Med.* 1852, 391-401.
- WALSH, J.C., MCLEOD, J.G.: Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histological study. *J. neurol. Sci.* 10, 457-469 (1970).

- WEBER, A., WINICUR, S.: The role of calcium in the super-precipitation of actomyosin. *J. Biol. Chem.* 236, 3198 (1961).
- WEBSTER, H.D.E.F.: Transient focal accumulation of axonal mitochondria during Wallerian degeneration. *J. Cell. Biol.* 12, 361-377 (1962).
- WECHSLER, W., HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der sekundären Waller'schen Degeneration der peripheren Säugetiernerven. *Beitr. Path. Anat. allg. Path.* 126, 352-380 (1962).
- WELLER, R.O.: An electron microscopic study of hyertrophic neuropathy of Dejerine and Sottas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30, 111-125 (1967).
- WELLER, R.O., DAS GUPTA, T.K.: Experimental hypertrophic neuropathy: An electron microscope study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31, 34-42 (1968).
- WISNIEWSKI, H., TERRY, R.D.: An experimental approach to the morphogenesis of neurofibrillary degeneration and the argyrophilic plaque. In: Alzheimer's disease and related conditions. A Ciba Found. Symp. Churchill, London (1970), p. 223-248
- WOHLFAHRT, G., SWANK, R.: Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. Fiber analysis of the ventral roots and pyramidal tracts of the spinal cord. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 46, 783-799 (1941).
- WOHLFAHRT, C.: Zwei Fälle von Dystrophia musculorum progressiva mit fibrillären Zuckungen und atypischem Muskelbefund. *Deutsch. Z. Nervenheilk.* 153, 189-193 (1942).
- WOLF, E., MAGORA, A., GONEN, B.: Disuse atrophy of the quadriceps muscle. *Electromyography* 11, 479-490 (1971).
- WOLFGAM, F., MEYERS, L.: Amyotrophic lateral sclerosis. Effect of serum on anterior horn cells in tissue culture. *Science* 179, 579-580 (1973).
- WOLTMANN, W., WILDER, K.: Diabetes mellitus. Pathologic changes in the spinal cord and peripheral nerves. *Arch. intern. Med.* 44, 567-603 (1929).
- WOOLF, A.L., MALINS, J.: Changes in neuromuscular nerve endings in diabetic neuropathy. A biopsy study. *J. Path. Bact.* 73, 316 (1957).

- WOOLF, A.L.: The theoretical basis of clinical electromyography. Parts I and II. *Am phys. Med.* 6, 189-241 (1962).
- WOOLF, A.L., COERS, C.: Pathological Anatomy of the Intramuscular Nerve Ending. In: Disorders of Voluntary Muscle, ed. J.N. Walton, Churchill Livingstone, Edinburgh & London (1974).
- WUERKER, R.B., MCPHEDRAN, A.M., HENNEMAN, E.: Properties of motor units in a homogenous pale muscle (M. gastrocnemius) of the cat. *J. Neurophysiol.* 28, 85-99 (1965).
- YAO, J.K., DYCK, P.J.: Lipid abnormalities in hereditary neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 36, 226-236 (1978).
- ZACKS, S.J., LIPSCHÜTZ, H., ELLIOT, T.: Histochemical and electron-microscopic observations of onion bulb formation in a case of hypertrophic neuritis of 25 years duration. *Acta neuropath. (Berl.)* 11, 157-163 (1968).
- ZILBER, L.A., BAJDAKOVA, Z.L., GARDASJAU, A.V., KONOVALOV, N.V., BUNINA, T.L., BARABDZE, E.M.: Study of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 29, 449-456 (1963).

Abkürzungsverzeichnis

Ach	Acetylcholin
ASR	Achillessehnenreflex
ATPase	Adenosintriphosphatase
CPK	Creatinphosphokinase
EMG	Elektromyogramm
FF	Formfaktor
HE	Haematoxilin-Eosin
MA	Muskelatrophie
MAL	Myatrophe Lateralsklerose
MW	Mittelwert
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PN	Polyneuropathie
PSR	Patellarsehnenreflex
SA	Standardabweichung
VK	Variationskoeffizient

Herrn Priv. Doz. Dr. D. Pongratz, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München, möchte ich für die außerordentlich gute Zusammenarbeit und die vielfältige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders danken.

Lebenslauf

Am 30. Juni 1952 wurde ich, Karl Martin SCHMIDT-ACHERT, als drittes Kind der Eheleute Karl Werner Schmidt-Achert und Irene, geb. Pillig in Köln geboren.

1955 zogen wir nach Ingelheim/Rh.; 1959 nach Karlsruhe, wo ich die Volksschule besuchte; 1963 nach Ebersberg/Obb. und 1968 nach Baldham. Von hier aus fuhr ich zum Gymnasium Grafing und erhielt nach 13-jähriger Schulzeit 1972 das Reifezeugnis. Mein Vater verstarb 1970. Seit 1974 wohne ich in München.

Von 1972 bis 1979 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität und legte den dritten Teil der ärztlichen Prüfung am 13.12.1979 erfolgreich ab. Am 3.1.1980 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

